

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

583
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Edwin SIDI

Né à Alexandrie, le 25 octobre 1903

Ancien Interne Pr. des Hôpitaux

Assistant à l'Hôpital Broca

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES ACCIDENTS
DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Président : M. F. LEMAITRE, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Edwin SIDI

Né à Alexandrie, le 25 octobre 1903.

Ancien Interne Pr. des Hôpitaux

Assistant à l'Hôpital Broca

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES ACCIDENTS
DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Président : M. F. LEMAITRE, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	GRÉGOIRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	N...
	N...
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER Pathologie expérimentale.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAITRE Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 N..... Histologie.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHT Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.
 VIGNES Obstétrique.
 TROISIÉRI..... Pathologie expérimentale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	MM.
ABRAMI Clinique médicale.	HEITZ-BOYER Clinique chirurgicale.
CHIRAY Clinique médicale.	MATHIEU Clinique chirurgicale.
DEBRÉ Clinique médicale.	MOCQUOT Clinique chirurgicale.
DUVOIR Clinique médicale.	PROUST Clinique chirurgicale.
FIESSINGER .. Clinique médicale.	SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LEVASTINE. Clinique médicale.	LE LORIER ... Clinique obstétricale.
BASSET Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
CHEVASSU Clinique chirurgicale.	METZGER Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes. Stomatologie. Éducation physique. Radiologie clinique. Puériculture.
FREY	
CHAILLEY-BERT	
LEDoux-LEBARD	
WEIL-HALLÉ.....	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

Faible témoignage de mon affection.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE ALFRED

A MA MÈRE

Témoignage de ma tendresse filiale.

A MON PÈRE

*Qui m'a donné l'exemple d'une vie
de labeur et d'énergie.*

A MA SŒUR, A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEMAITRE

Officier de la Légion d'honneur

Professeur de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Lariboisière

*En remerciement du grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant de présider
cette thèse, et de l'appui et de la sympa-
thie qu'il nous a toujours témoignés
depuis le début de nos études de méde-
cine.*

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR A. TZANCK

Chevalier de la Légion d'honneur

Médecin des Hôpitaux de Paris

Nous sommes heureux de lui apporter ici notre témoignage de dévouement et très respectueuse affection pour l'aide morale qu'il nous a sans cesse si largement prodiguée au cours de nos études médicales.

Nous lui sommes infiniment reconnaissant de nous avoir inspiré le sujet de cette thèse au cours de laquelle nous n'avons fait qu'essayer d'exposer ses idées et de les utiliser afin de démontrer l'importance primordiale du terrain aussi bien en pathologie générale que dans les accidents thérapeutiques.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

1925. M. le Professeur LEJARS (*in memoriam*).

1925. M. le Professeur WIDAL (*in memoriam*).

Externat :

1926. M. le Docteur FREDET

1927. M. le Professeur TEISSIER (*in memoriam*).

1928. M. le Docteur ENRIQUEZ (*in memoriam*).

— M. le Docteur CARRIE

1929. M. le Docteur RAVAUT

Provisoriat :

1930. M. le Docteur TZANCK

1931. M. le Docteur de GENNES

— M. le Docteur FÉLIX RAMOND

Aux Docteurs COSTE, ETIENNE BERNARD, GASTON
DURAND, D'ALSACE, FERRAND, FATOU,
CHÊNE, WEISMANN-NETTER.

A mes conférenciers DUMAS, BLONDEL, SEILLÉ,
LAPORTE, RACHET, PÉLLISSIER.

SOMMAIRE

PRÉAMBULE.

Fréquence.
Véritable pathologie provoquée.
Notion du tempérament.

HISTORIQUE.

Se retrouve dans les pathogénies invoquées pour le novar.

D'abord intoxication, puis biotropisme et intolérance.

CHAPITRE I. — Ce que sont dans les grandes lignes :

L'Intoxication : Les lois,
Le poison,
Ce qu'est un accident toxique.
Le Biotropisme : Réveil d'un microbisme latent,
Les Preuves,
Explication.
L'Intolérance : Notions des doses,
Notions du réactogène,
Différence avec l'intoxication.

CHAPITRE II. — *Substances de la chimiothérapie.*

Discussion du traitement spécifique.
La médication antisypilitique, avant et après l'arsénothérapie a toujours donné des accidents.
La médication aurique, abandonnée à plusieurs reprises par suite des accidents qu'elle occasionne.
Autres médications.

CHAPITRE III. — *Comment peut-on classer les accidents de la chimiothérapie ?*

1^o Accidents communs,
2^o Accidents propres toxiques (exemple : arsenic).

CHAPITRE IV. — *Accidents communs.*

A) Accidents de l'appareil régulateur.
B) Accidents organiques.
Cutanés,
Sanguins,
Rénaux,
Pulmonaires,
Hépatiques.
C) Accidents dépendant de la maladie.
D) Discussion sur la nature de ces accidents.
Biotropisme et intolérance.

CHAPITRE V. — *Accidents propres, accidents toxiques.*

Etude de l'intoxication arsenicale.
Accidents cutanés,
Accidents nerveux.
Accidents des arsénobenzènes.
Etude physiologique.

CHAPITRE VI. — *Considérations générales.*

Intérêt n.édico-légal.
Notion des tempéraments.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ACCIDENTS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Préambule.

Depuis que l'arsenic fait partie de la médication antisyphilitique et que l'or a été utilisé dans le traitement de la tuberculose, il est évident que la chimiothérapie a pris une grande extension.

On a eu de tout temps recours aux produits chimiques, et les thérapeutiques actuelles en font un usage fréquent ; d'ailleurs l'efficacité de ces substances est incontestable et dans bien des cas, il s'agit d'un traitement quasi-spécifique, à tel point qu'on a donné à certains traitements dits « d'épreuve », une valeur diagnostique.

Cependant on tend actuellement à réagir ; on sait maintenant qu'un même produit donne des résultats aussi satisfaisants dans les maladies les plus diverses ; par exemple l'arsenic dans le traitement de la syphilis, de l'amibiase et du paludisme.

Mais il arrive également qu'après avoir prôné un produit, on se rend compte que son efficacité n'est pas

aussi absolue, et l'on constate les inconvénients et les accidents qu'il peut déterminer.

Ainsi pour les arsenobenzènes, après l'ère de la « *therapia sterilisans magna* », vint la période des déceptions : syphilis arséno-résistantes, et la production d'accidents impressionnants, parfois mortels. Les accidents de la chimiothérapie ont été soigneusement étudiés, leurs aspects cliniques mis au point, mais c'est surtout leur pathogénie qui a soulevé des discussions. Ils réalisent avec les thérapeutiques actuelles une véritable pathologie, pathologie provoquée, en quelque sorte. Mais, fait capital qu'il faut dès maintenant mettre en lumière, il s'agit d'accidents, dans la majorité des cas, consécutifs à des doses minimes, infra-toxiques. Il y a donc là une analogie frappante avec la pathologie des substances non toxiques. C'est dire toute l'importance qu'il faut attribuer au terrain, c'est dire également que la notion si ancienne du tempérament mérite d'être reprise et étudiée d'une façon positive.

Accidents de la chimiothérapie ! C'est un problème bien vaste et c'est à dessein que nous voulons l'envisager dans son ensemble, car, qu'il s'agisse du novar, de l'or, du bismuth, du mercure, etc..., ce sont les mêmes hypothèses et les mêmes discussions que l'on retrouve pour chaque substance.

Récemment, étudiant les accidents de la chrysothérapie, Dumaret, Mollard, Lebœuf et Pavie ont montré qu'il ne s'agissait que de la face aurique de la pathologie provoquée par la chimiothérapie.

Ces accidents peuvent atteindre tous les viscères, ils sont polymorphes. Mais nous envisagerons surtout les réactions cutanées ; leur investigation est plus facile et peut-être permet-elle de comprendre des faits plus complexes qui se passent à l'abri du regard, dans l'intimité des viscères.

Historique.

Les accidents déterminés par les médicaments ont été étudiés dans les livres de toxicologie et souvent ces intoxications relevaient de la médecine légale. Dans l'étude des intoxications arsenicales ou mercurielles, un chapitre était consacré aux intoxications médicamenteuses. Brouardel les étudie avec soin, discutant les responsabilités du médecin. Mais l'histoire des accidents de la chimiothérapie se retrouve dans les pathogénies invoquées par l'arsenothérapie (Boutelier, thèse 1920).

Cette question avait son importance, non seulement au point de vue scientifique, mais aussi au point de vue pratique. Naturellement les premiers accidents furent considérés comme des intoxications, intoxications par la substance même, ou par l'excipient.

En 1917, Milian eut le mérite d'émettre une opinion fort intéressante établissant la nature infectieuse de ces accidents, la possibilité de réveil de la vitalité et la virulence des parasites, à la suite d'introduction de substances chimiques dans l'organisme ; le biotropisme.

C'est ce biotropisme qui expliquerait un grand nom-

bre d'accidents de la chimiothérapie et la possibilité de continuer le traitement sans danger.

Mais si le médicament est incriminé par les partisans de l'intoxication, si le microbe l'est dans le biotropisme de Milian, une notion qui n'a pas été assez souvent mise en lumière, c'est le rôle du terrain.

L'intolérance a été et est encore confondue avec l'intoxication par certains auteurs. Il ne s'agit pas là, ni d'un simple terme, ni d'une différence de degré, mais d'une différence de nature et ainsi que l'a montré Tzanck, il existe de véritables critères de l'intolérance qui éclaircissent singulièrement la pathogénie d'un grand nombre d'accidents de la chimiothérapie

Avant d'aborder le problème, il est nécessaire d'indiquer, d'une façon générale, ce que sont : l'intoxication, le biotropisme, l'intolérance.

CHAPITRE PREMIER

L'intoxication.

Claude Bernard, étudiant les poisons qui déterminent une intoxication, a formulé les deux lois suivantes :

- a) « toutes les substances qui se trouvent dans un état physique ou chimique tel qu'elles puissent faire partie de notre sang, ne sont, en général, pas des poisons ».
- b) « toutes les substances qui, en raison de leur constitution physique ou chimique, ne peuvent entrer dans la composition de notre sang ne sauraient pénétrer dans notre organisme où elles ne doivent pas rester sans y causer des désordres passagers ou durables ».

Hugonéc émet une loi plus générale : « le poison est une substance chimique définie qui, introduite dans l'organisme, agit proportionnellement à la masse et y occasionne des désordres pouvant entraîner la mort » et le sens donné ainsi au poison, toxique, permet de définir l'intoxication.

L'intoxication est un processus pathologique que

subit l'organisme sous l'action d'un poison. Donc, un produit chimique détermine une intoxication toutes les fois que les doses employées seront des doses dites toxiques et les accidents qu'il détermine proportionnels aux doses. Ces accidents, pour cette dose définie, seront les mêmes sur tous les sujets, portant la marque de la cause, du produit administré.

Les exemples, en clinique sont nombreux. Les intoxications barbituriques, quand les doses mortelles sont employées, donnent lieu au même tableau d'intoxication chez tous les sujets, avec la même évolution. Les intoxications mercurielles par le sublimé avec leur néphrite mercurielle, les intoxications arsenicales avec leurs aspects cliniques bien précisés dans les ouvrages de toxicologie. Il y a donc dans les intoxications des accidents qui diffèrent avec chaque produit permettant de décrire des intoxications arsenicales, phosphorées, barbituriques réalisant des formes aiguës ou subaiguës suivant la quantité du produit absorbé.

On doit même dire que le terme d'intoxication n'a une signification réelle que s'il est suivi du nom de la substance en cause.

Certes, il existe une susceptibilité individuelle, mais le poison seul est en jeu, agissant suivant ses affinités, et déterminant des accidents différents suivant sa nature.

Expérimentalement, on peut étudier les désordres que ces produits déterminent ; ils sont les mêmes sur tous les animaux et sur tous les sangs humains. Tels sont les caractères des poisons et des accidents toxi-

ques, et l'on conçoit que l'intoxication est, en fait, rarement en cause dans les accidents de la chimiothérapie. Après avoir étudié le biotropisme, nous montrerons les caractères qui permettent d'opposer l'intoxication et l'intolérance.

Le biotropisme.

Le biotropisme est, en quelque sorte, la conception Pasteurienne du problème. En effet, pour Milian, les accidents déterminés par l'administration des médicaments ne seraient pas toxiques, mais biotropiques, c'est-à-dire « qu'ils éveillent la virulence d'un microbisme latent et sont bien différents des accidents toxiques ».

Les substances chimiques, au lieu de tuer les parasites, en activent la vitalité, en particulier lorsque les médicaments sont employés à dose insuffisante. Et Milian les compare à l'action des stupéfiants qui excitent à faible dose, alors qu'ils calment et endorment à dose suffisante. Et ces actions biotropiques, cette exaltation du microbe, peuvent se produire pour toutes les substances chimiques. La conception du biotropisme est fondée sur des faits facilement observés, tels que : la reviviscence de la furonculose sous l'action du novar, etc., expliquant des faits cachés, comme les accidents cutanés, viscéraux, qui seraient de nature infectieuse.

Et les preuves de la nature biotropique sont : l'incu-

bation des accidents (érythème du neuvième jour), les signes infectieux, la symptomatologie rappelant une maladie infectieuse, le développement épidémique et la possibilité de continuer le traitement. Il y aurait lieu d'envisager un biotropisme chimique, physique et microbien. Le premier, seul, entre dans le cadre de notre question.

Au point de vue pathogénique, il existe deux conceptions du biotropisme :

- a) Soit exaltation de la virulence des microbes en sommeil, suivant la théorie de Milian. Tzanck a vu la question ainsi : « de même que l'organisme peut présenter des intolérances contre « des agents » avant même qu'ils soient nocifs, de même les microbes peuvent manifester des exaltations de leur virulence avant qu'on ait atteint la dose de médicament suffisante pour les détruire ».
- b) Soit par altération de l'organisme qui les renferme. L'exaltation du microbe n'est qu'apparente, c'est l'amoindrissement du terrain qui est en cause, théorie émise par Feuillée et par Jausion, (blocage du tissu réticulo-endothélial).

Tel est le biotropisme, il explique merveilleusement certains faits. La nature infectieuse de quelques accidents de la chimiothérapie est indiscutable, mais cette

théorie, si séduisante soit-elle, ne peut s'adapter à tous.

Le rôle du terrain, délaissé complètement dans les deux pathogénies précédentes, mérite un rôle de premier plan.

L'intolérance.

Les accidents qui relèvent de l'intolérance ont été confondus avec ceux de l'intoxication.

Classiquement, on avait admis comme caractère distinctif qu'une dose moindre de toxique suffisait pour donner lieu aux réactions d'intolérance. Mais on oubliait le rôle du sujet, dans les accidents de la chimiothérapie pour expliquer : la rareté relative des accidents, l'impossibilité de les prévoir et de les déterminer à coup sûr ; car l'on voit apparaître, chez certains sujets, les mêmes accidents à la suite de produits les plus divers. Enfin, il existe une variabilité de doses, d'un individu à un autre.

L'agent déterminant a été appelé par Tzanck « réactogène », c'est-à-dire un produit capable de provoquer une « réaction qui ne s'explique pas uniquement par sa propriété physico-chimique ou pharmacodynamique » ; ce qui permet de mettre en opposition la notion des toxiques que nous avons définis précédemment et celles des réactogènes.

Tzanck donne trois caractères distinctifs en ce qui concerne les réactogènes et les toxiques :

Premièrement : « peuvent être réactogènes la presque-universalité des agents et notamment les toxiques eux-mêmes, mais à des doses minimales supportées sans le moindre dommage par tous les sujets ». Les médicaments peuvent être compris dans cette classe.

Deuxièmement : « la dose nocive des réactogènes et d'une extrême variabilité en rapport avec tous les degrés possibles ».

Troisièmement : « le caractère paradoxal de ces accidents qui peuvent survenir pour des doses minimales, alors que des doses très fortes avaient été parfaitement supportées et inversement disparaître alors que l'on augmente considérablement les doses. Ce caractère d'épuisement de l'effet, pour des doses manifestement plus grandes est inconnu dans les intoxications où les effets sont proportionnels aux doses.

Il en découle la grande loi suivante :

« L'intoxication porte l'empreinte de la cause, l'intolérance porte l'empreinte du sujet, » et l'on peut opposer, point par point dans le tableau qui suit les caractères des accidents d'intoxication et des accidents d'intolérance.

Caractères distinctifs entre les intoxications et les intolérances.

INTOXICATIONS

INTOLÉRANCES

1. — *Point de vue étiologique.*

L'agent nocif est un toxique.	L'agent nocif est un réactogène.
Dose nocive identique pour tous.	Dose nocive individuelle.
Effets proportionnels aux doses	Parfois épuisement de l'effet aux doses supérieures.
L'intoxication semble logiquement liée à sa cause.	L'intolérance peut paraître paradoxale. Elle dépend surtout de l'individu.

2. — *Point de vue anatomo-pathologique.*

La lésion dépend de la nature du toxique, de sa concentration, de la durée de son application.	Réaction identique pour des causes différentes.
Lésion destructive pour une dose et durée suffisantes.	Lésions fluxionnaires et spontanément résolutives.
Altération passive subie par l'organisme.	Processus actif, réaction biologique.

3. — *Point de vue clinique.*

Empreinte de la cause.	Empreinte du sujet.
Rôle du terrain accessoire.	Rôle du tempérament essentiel

4. — *Point de vue évolutif.*

Pas d'incubation.	Incubation ou phase préparatoire.
Evolution progressive.	Crises générales (guérison subite, définitive).
Existence de séquelles.	Inflammations locales résolutives.
Cicatrices.	

5. — *Tests expérimentaux.*

Recherches de l'agent toxique.	Etude de l'hypersensibilité.
	Anaphylaxie passive.
	Prausnitz-Kütznér.
	Cuti-réaction.

6. — *Traitement.*

Désintoxication.	Désensibilisation.
Antidotes.	Antianaphylaxie.
Accoutumance parfois.	Vaccination.

Immunité, Intolérance, Biophylaxie, Tzanck Masson, 1932.

Cette distinction est volontairement trop schématique. Il s'agit de cas extrêmes et souvent, en effet, les deux processus peuvent se trouver combinés au point qu'il sera difficile, en présence d'accidents de la chimiothérapie, de faire la part d'intoxication et d'intolérance.

Par ailleurs, il faut connaître la possibilité d'intolérance collective.

Il existe en effet des intolérances familiales pour certains médicaments : quinine, arsenic, aspirine. Il s'agit là d'intolérances dans lesquelles « l'individualité du sujet est remplacée par celle de l'espèce ».

Cette conception d'intolérance, qui, en pathologie, explique bien des syndromes : asthme, urticaire, etc... a une importance réelle dans la pathogénie des accidents chimiothérapiques, et l'on verra, pour les produits les plus divers, (arsenobenzol, or, mercure), survenir les mêmes accidents ; ce qui permet d'insister sur la notion du terrain pour expliquer les réactions toutes individuelles qui peuvent survenir à la suite de l'administration d'un produit chimique.

Il nous reste à préciser certains termes. On a tendance à confondre l'intolérance, l'anaphylaxie, l'allergie, l'hypersensibilité, l'idiosyncrasie, etc...

Si l'anaphylaxie et l'intolérance ont certains caractères communs, c'est-à-dire mêmes facteurs étiologiques, mêmes caractères spécifiques, même distinction de l'intoxication ; par contre, l'anaphylaxie a des caractères qui lui sont propres :

- a) Circonstances chronologiques, l'injection première; la phase d'incubation, l'injection déclenchante ;
- b) La nécessité d'introduire la substance par effraction ;
- c) Reproduction expérimentale.

Au contraire, l'intolérance est un phénomène biologique plus général. C'est une réaction de l'organisme produite par une substance chimique non toxique ou toxique prise à dose infime, réaction qui, suivant le sujet, répond « selon son passé, selon son tempérament, selon sa mémoire morbide ».

Et Tzanck de conclure : « toute anaphylaxie est intolérance, mais toute intolérance n'est pas anaphylaxie » ; c'est dire que l'intolérance est un phénomène général et l'anaphylaxie un cas particulier.

L'idiosyncrasie est une sensibilité individuelle innée :

Nous concluerons que trois facteurs : intoxication, biotropisme, intolérance peuvent être incriminés dans les accidents de la chimiothérapie : c'est-à-dire le produit, le germe, l'organisme, suivant que l'on adopte telle ou telle pathogénie.

LE PRODUIT : les accidents vraiment toxiques sont rares, cependant, d'une part la nocivité de certaines séries de médicaments, d'autre part les accidents survenant après les doses fortes et prolongées sont des arguments de valeur.

LE GERME : soit qu'il s'agisse de coïncidences comme le veut Sézary, soit de virus de sortie suivant Nicolle, soit enfin de biotropisme, qui admet l'augmentation de la virulence des germes et explique la possibilité de continuer le traitement sans danger, ce qui élimine la nature toxique des accidents (Milian).

L'ORGANISME : ces accidents sont des réactions individuelles qui tiennent au sujet.

Néanmoins, cette distinction, qui est à discuter dans tous les accidents de la chimiothérapie, est par trop simpliste. « Un seul mécanisme ne peut expliquer tous les accidents, et souvent un accident relève de plusieurs mécanismes. »

L'intoxication pure est rare, et du moment que l'organisme continue à vivre, une réaction se surajoute-variable avec les sujets.

Mais l'intérêt de la discussion porte sur le fait que les accidents pour tous les produits sont superposables et soulèvent les mêmes hypothèses.

Quant à la conduite à tenir ; quand il s'agit d'accident d'intoxication évidemment il importe d'arrêter immédiatement le traitement. L'intoxication est-elle hors de cause, s'agit-il surtout de biotropisme ? On doit continuer le traitement et même envisager l'augmentation de la dose.

S'agit-il surtout d'intolérance ? Il faut dans certains cas pratiquer la désensibilisation afin de permettre la continuation du traitement.

En définitive, il faut surtout tenir compte de l'importance de l'enquête clinique, et de la nécessité d'étudier le malade, avec autant d'attention que le produit chimique administré.

Besnjer, qui fut un des premiers à montrer le grand rôle que joue la prédisposition individuelle dans la genèse des érythèmes médicamenteux, a dit : « Ce n'est pas le médicament, c'est le malade qui fait l'éruption ».

CHAPITRE II

Les substances de la chimiothérapie.

On a l'habitude d'opposer à un germe nocif déterminé une médication particulière, traitement spécifique, traitement d'épreuve, dont on discute actuellement la valeur.

Etudiant la question du paludisme chronique et discutant, dans les cas où l'hématozoaire n'est pas mis en évidence, la valeur du diagnostic thérapeutique, Senevet (d'Alger), dit : « Nous voyons journellement baptisée localisation amibienne, toute affection qui a été améliorée par l'émétine, même si aucune amibe n'a été trouvée ou cherchée. »

Nous ne savons pas quels sont les effets secondaires des médicaments spécifiques que nous employons. Rien ne dit que la quinine n'a pas d'action sur d'autres germes que l'hématozoaire, et que dans les congestions pulmonaires, l'émétine n'agit pas sur la tension artérielle aussi bien que sur les amibes.

Senevet conclut avec raison : « Si vous aviez guéri un malade par le stovarsol, rapporteriez-vous son

affection au paludisme, à l'amibiase ou aux flagelloses ?
Il est actif dans les trois cas. »

Le Professeur Besançon, dans son discours d'ouverture du 22^e Congrès, dit également : « Quel n'est pas en effet le spectacle un peu troublant qui nous est donné par la thérapeutique contemporaine où l'on voit les médications les plus variées et les plus disparates proposées pour un même cas, où l'on voit le même médicament réussir dans les maladies les plus différentes » ?

Malgré cette tendance, nous estimons qu'il est utile d'envisager en premier lieu, mais d'une façon globale, la médication antisypilitique. Car, c'est à la syphilis que la médication chimiothérapique doit toute son expansion. Cette affection a toujours fourni une large contribution à l'histoire des accidents médicamenteux. Ceci s'explique, pour certains auteurs, par le fait que le traitement de la spécificité ne s'accommode pas de demi-mesures et que les excès sont ainsi difficiles à éviter.

Nous insisterons plus loin pour mettre en valeur que, dans la majorité des cas, le produit n'a par lui-même qu'un rôle secondaire.

Il faut distinguer dans cette médication deux périodes : celle précédant l'arsenothérapie et celle qui suit son application.

C'est vers la fin du xv^e siècle que fut prescrit, pour la première fois, l'onguent napolitain. Et la médication mercurielle soit sous forme externe (friction), soit sous forme interne (pilules), fut le seul traitement

connu jusqu'au XVIII^e siècle. Des accidents nombreux furent observés, en particulier des stomatites et des gastro-entérites.

Ce fut ensuite le protoiodure, avec l'école de Ricort. La voie hypodermique des injections mercurielles, préconisée par Scarenzi de Pavie à la deuxième moitié du XIX^e siècle, ne fut admise que vers la fin de ce même siècle. Ces injections se présentaient tantôt sous forme de préparations insolubles administrées à doses massives mais espacées : (huile grise et calomel) ; tantôt sous forme de dérivés solubles : (sublimé, cyanure intraveineux). Et un grand nombre d'accidents, même mortels, furent observés, en particulier avec les injections de calomel. (Brouardel, *Intoxication médicamenteuse*).

En 1909, Ehrlich, introduisit en thérapeutique les arsenobenzols, ce fut d'abord le 606 (le dioxydoaminoarsenobenzol) sur lequel on fonda des grands espoirs, mais qui présentait l'inconvénient d'être très délicat à manier, nécessitant une alcalinisation précise de la solution à employer.

Dès 1910, des observations nombreuses d'accidents, et même de cas mortels, furent signalées en Allemagne et en France.

Lorsqu'on préconisa le 914 (dioxydiaminoarsenobenzolmonométhyle sulfoxyde de soude) on crut que les accidents seraient supprimés. Malgré le gros avantage sur le produit précédent : (utilisation en solution concentrée, ainsi que l'a montré Ravaut, toxicité moindre, — la teneur en arsenic étant d'un tiers moin-

dre) — on ne tarda pas à trouver la littérature médicale pleine d'observations d'accidents, et de véritables luttes s'engagèrent en Allemagne entre les partisans et les adversaires du salvarsan. Le novar reste le produit le plus utilisé par voie intraveineuse.

Par voie sous-cutanée, on emploie le sel de sodium, de l'éther sulfureux acide, du méthylaminoarsenophénol.

Par voie digestive, sont surtout employés les arsenicaux organiques pentavalants.

De nombreux autres produits ont été préconisés et se trouvent dans le commerce.

Quelle que soit la voie utilisée, quelle que soit la constitution chimique, les accidents peuvent survenir, présentant une analogie frappante entre eux, accidents qui dépendent surtout du terrain.

Le Bismuth. — Expérimenté par Balzer, introduit en thérapeutique par Sazerac et Levaditi, donne lieu à des accidents plus rares, moins graves, moins difficiles à interpréter.

Les sels de bismuth actuellement employés sont les sels insolubles : iodobismutate de quinine et hydroxyde de bismuth. Les sels solubles semblent être moins bien tolérés, ce sont le tartrobismutate de sodium de potassium et le cacodylate de bismuth. Tels sont les traitements habituels de la spécificité.

La façon de les employer pour combattre une syphilis récente ou ancienne ne peut faire partie du sujet traité ici.

Mais il est un problème que nous voulons envisager sous un angle qui nous intéresse : c'est la question du traitement mixte.

Les partisans du traitement mixte arsenico-bismuthique invoquent comme argument : une diminution des accidents. D'après eux, les stomatites seraient plus rares ; n'est-il pas établi que l'arsenobenzène est un antispirillicide puissant ?

Mais l'on peut opposer à la doctrine des cures mixtes les deux objections suivantes :

- a) dans le cas de syphilis arseno-résistante, le traitement mixte emploie un médicament inutile, l'arsenobenzène, qui est loin d'être inoffensif ;
- b) il est des accidents survenant aussi bien après le bismuth qu'après le novar. En cas d'accident dans le traitement mixte, quel produit faudra-t-il incriminer ?

Mais ce problème d'une portée pratique considérable est épineux et mérite une place que nous ne pouvons lui donner dans cette étude.

La médication aurique. — C'est au xvi^e siècle que l'or avait été préconisé pour traiter la phtisie, la scrofula et la syphilis. En 1810, ce mode de traitement qui était entré dans l'oubli fut remis en honneur. Et c'est Koch qui, vers 1885, après avoir isolé le bacille de la tuberculose montra que le cyanure double d'or et de potassium se comporte comme un puissant antiseptique vis-à-vis de ce microbe. Mais les accidents qui sur-

vinrent furent si graves que la médication aurique fut encore une fois abandonnée. L'étude de ce produit fut reprise en 1910 pour le traitement du lupus puis de la tuberculose.

La sanocrysine de Mollgaard (thiosulfate double d'or et de potassium), qui date de 1914, renferme 37 % d'or ; la crisalbine, la thiocrysine présentent des compositions analogues.

Le but de notre thèse est de rapprocher des substances aussi différentes au point de vue chimique alors que les accidents qu'ils déterminent soulèvent les mêmes problèmes pathogéniques et présentent entre eux une grande analogie clinique.

Nous ne ferons que signaler les autres substances de la chimiothérapie qui peuvent engendrer des accidents : le jaune d'acridine, les barbituriques, l'iodure, l'aspirine, parmi les produits les plus inoffensifs en apparence.

Enfin les substances employées par voie externe, pommades, frictions, peuvent chez certains sujets être l'origine d'accidents parfois impressionnants.

CHAPITRE III

Comment peut-on classer les accidents de la chimiothérapie ?

Lorsqu'on étudie les accidents déterminés par les médicaments, l'on constate qu'ils peuvent être de deux ordres.

Il est des accidents multiples que l'on peut rencontrer pour plusieurs produits différents.

Ces manifestations, qu'il s'agisse de biotropisme ou d'intolérance (et il faudra discuter la part qui revient à l'un ou l'autre de ces mécanismes) n'appartiennent pas en propre à la substance chimique. Ils sont différents selon les sujets qui peuvent présenter les mêmes accidents pour d'autres produits. On ne peut reproduire ces accidents chez l'animal, ce ne sont pas des accidents toxiques.

Nous les étudierons en bloc :

I. *Accidents communs de la chimiothérapie* (biotropisme et intolérance).

II. Et tout à fait à part, nous étudierons les accidents

propres à chaque substance ayant un aspect clinique défini. Ce seront les *accidents propres à chaque substance* (intoxication) en prenant pour exemple l'arsenic.

Cette classification a déjà été proposée par Scée pour les accidents de la quinine.

Cette distinction, à la fois clinique et pathogénique, mérite des réserves. Nous discuterons dans un dernier chapitre combien il est difficile parfois de faire la part de l'intolérance et celle de l'intoxication.

Il existe des accidents incontestables relevant à la fois de l'intoxication et de l'intolérance. L'intolérance peut être pure, l'intoxication l'est rarement.

CHAPITRE IV

Accidents communs de la chimiothérapie.

(Biotropisme ou intolérance).

Sous l'influence de l'ère Pasteurienne, qui avait mis fin aux controverses concernant les facteurs étiologiques essentiels ou accessoires et les causes prédominantes, prédisposantes, occasionnelles, etc., on avait vu, dans l'étiologie, la possibilité de rapporter une maladie à une cause, celle-ci donnant par ailleurs son nom à la maladie.

Cette même tendance a été reprise dans la suite pour les substances chimiques, donnant lieu à une nomenclature identique, aboutissant à la conception des hydragyrides, arsénobenzolides, bismuthides, aurides. En somme tout semblait être déterminé par la cause, l'organisme étant considéré comme passif.

Nous verrons dans cette étude combien les données récentes sur le rôle du terrain, sur la sensibilisation, devraient remanier cette conception et faire apparaître comme dominant le rôle de l'organisme ; ce dernier

donnant lieu pour les mêmes agents à des réactions différentes et pour des agents différents à des réactions identiques.

Cette constatation journalière est appelée à modifier profondément nos idées sur l'étiologie et à montrer combien la connaissance d'un agent nocif ne constitue somme toute qu'un élément, peut-être le moindre, du syndrome morbide.

On conçoit du même coup le problème général qui se pose et qui ne donne que plus d'intérêt aux accidents de la chimiothérapie. Ces accidents sont de même nature pour les produits les plus divers; même caractère clinique et évolutif qu'il s'agisse de tel ou tel produit; ils justifient donc bien une étude d'ensemble.

Ils sont polymorphes, tous les viscères peuvent être atteints, les réactions cutanées attireront particulièrement notre attention.

Il faut tenir compte de la voie d'introduction du produit, la voie intraveineuse donnant lieu à des accidents de choc immédiat, la voie intramusculaire, digestive, des accidents moins impressionnants.

Nous distinguerons :

A) *Les accidents de l'appareil régulateur.*

B) *Les accidents organiques* cutanés, rénaux, hépatiques, pulmonaires, etc.

C) Dans une classe à part *les accidents bien particuliers dépendant de la maladie.*

A. — Accidents de l'appareil régulateur.

LA CRISE NITRITOÏDE.

En 1911, Milian (*Bulletin de la Société de Dermatologie*, 2 février) avait comparé les phénomènes congestifs survenant après une injection intraveineuse de 606 à ceux que l'on observe à la suite de la respiration du nitrite d'amyle. D'où le nom consacré à ces accidents de crise nitritoïde.

La même année Ravaut et Weissenbach (*Gazette des Hôpitaux*, 14 février) décrivaient le cas d'un malade présentant après une injection intraveineuse de 606 : « des accidents graves caractérisés par de l'asthénie intense, de la congestion de la face et des conjonctives, de la dyspnée, une sensation très pénible d'angoisse et de défaillance cardiaque, de l'accélération du pouls, phénomènes qui à l'exception des vomissements et des douleurs intestinales, disparaissent rapidement ».

Leur article est intitulé : « phénomène d'intolérance rappelant le choc anaphylactique observé chez un malade ayant reçu quatre injections d'arsénobenzol ».

Les premiers cas de crise nitritoïde furent donc

décrits, pour le 606 intraveineux. Depuis cette époque, des observations multiples ont permis d'étudier plus favorablement les circonstances étiologiques de la crise nitritoïde et les aspects cliniques qu'elle peut présenter.

I. — L'ordre chronologique est des plus variables. C'est parfois à la suite de la première piqûre, de la première série, que l'accident se produit ; parfois plusieurs séries sont bien supportées et c'est au cours d'une troisième ou quatrième série que la crise nitritoïde survient, d'autant plus impressionnante qu'inattendue chez un malade qui supportait parfaitement bien le novar.

II. — La crise nitritoïde survient surtout après des injections intraveineuses se déclanchant dans les premières secondes ou minutes, elle survient très rarement après quelques heures.

Cependant des crises nitritoïdes ont été signalées après des injections intramusculaires. C. Simon a décrit en 1924 les crises consécutives aux injections intramusculaires de bismuth.

Après deux centigrammes de 914 en injection sous-cutanée, un malade de Babalian fait une crise intense.

Et même A. Moriez décrit une crise nitritoïde après traitement arsenical à dose faible par la voie buccale. Il est vrai qu'il s'agissait d'une crise nitritoïde à détermination utéro-placentaire survenue au huitième mois de la grossesse. Début du travail enrayé par un trai-

tement sédatif, accouchement à terme trois semaines après.

Néanmoins, comme pour tous les accidents de choc, c'est la voie intraveineuse qui est le plus souvent en cause.

III. — Mais les arsenobenzènes 914 et 606 ne sont pas les seuls produits déterminant des crises nitritoïdes.

Nous avons déjà signalé le bismuth. Nicolas et Le Bœuf rapportent deux cas de crise nitritoïde d'origine bismuthique.

Dans le premier cas, il s'agit d'une malade atteinte d'urticaire chronique. La deuxième injection intramusculaire d'hydroxyde de bismuth provoque une crise nitritoïde. La crise fut suivie d'une stomatite bismuthique.

Dans le second cas, il s'agissait d'une malade ayant déjà reçu sans incident, pendant six ans deux séries annuelles d'injection intramusculaire de bismuth ; la troisième injection d'une nouvelle série détermine une crise nitritoïde intense.

Lacassagne a observé récemment une crise nitritoïde après une injection de camphro-carbonate de bismuth.

Leredde relate une observation intéressante à ce sujet : Un malade ayant supporté une série de novar jusqu'à la dose de 1 gr. 05 par piqûre. On le met ensuite au bismuthotartrate de sodium ; première piqûre sans

incident, deuxième piqure, crise nitritoïde typique.

Lévy-Franckel rapporte dans le *Bulletin de la Société Française de Dermatologie* de 1911 le cas d'une crise nitritoïde apparue après une seule injection de soufre mercure colloïdal.

Il s'agit donc bien là d'un accident d'intolérance générale, accident de choc qui évoque une réaction humorale et ressemble singulièrement à ceux observés à un degré moindre cependant, dans les injections du sérum et dans la transfusion sanguine.

Dumarest, Lebœuf, Mollard et Pavic signalent également des crises nitritoïdes au cours d'injections intraveineuses d'or chez trois malades, crises en tous points comparables à celles survenant après le novar.

PATHOGÉNIE. — Donc le fait de voir survenir la crise nitritoïde après l'emploi d'autres produits que les arsénobenzènes permet de rejeter le « choc acide » et d'invoquer surtout l'appareil endocrino-sympathique.

Juster avait insisté sur le facteur sympathique de la crise nitritoïde, il s'agit pour lui d'une rupture de l'équilibre du système nerveux organo-végétatif, d'une excitation du système vague avec paralysie du système sympathique. C'est une crise vagotonique.

Ceci explique le rôle préventif et curatif de l'adrénaline.

Etude clinique. — La crise nitritoïde se présente sous plusieurs aspects. Forme légère : le produit vient d'être injecté, le malade a une sensation d'angoisse, et une

rougeur de la face apparaît assez vite, les conjonctives sont injectées, le facies est œdématié, le pouls rapide. Le malade étant étendu, dans quelques instants tout rentre dans l'ordre, ne laissant aucune trace en dehors d'une lassitude.

Ce rapide retour à la santé complète apparaît incompatible avec l'hypothèse d'une intoxication.

Mais il existe des formes impressionnantes : « Alors la congestion devient parfois d'une telle violence que les veines sont cyanosées et se gonflent. La langue elle-même devient volumineuse par un œdème subit. » En plus de la céphalée violente, le malade éprouve de la constriction thoracique ; puis à la phase congestive, qui peut être ébauchée ou passer inaperçue, succède la phase syncopale. Le facies devient grippé, le pouls imprenable ; sous l'action d'une thérapeutique appropriée le plus souvent tout rétrocede et même dans les cas graves en apparence « il ne persiste qu'un malaise général avec anéantissement » (Milian). Quelques cas de mort ont été signalés à la suite de la crise nitritoïde.

Il existe, par contre, des formes frustes et surtout des formes à localisation viscérale. Gougerot leur consacre un travail (*Paris médical*, 1922). Ont été décrites des crises gastriques, des crises intestinales, se traduisant par une angoisse indéfinissable au creux épigastrique avec état nauséeux et diarrhée séreuse impérieuse, point douloureux au niveau du plexus solaire.

Chez un malade de Milian, un médecin tabétique, on pouvait à volonté faire disparaître et réapparaître les

accidents en interrompant et en rétablissant tour à tour le cours de l'injection.

Nous ne ferons que signaler les crises rénales avec lombalgies, les crises articulaires pseudo-rhumatismales.

Nous mentionnerons la crise nitritoïde utéro-placentaire et la crise nerveuse radiculalgique.

La preuve que la crise nitritoïde, causant l'avortement, est bien une crise nitritoïde est mise en évidence dans deux observations de Gougerot et une de Merklen et Wolff : co-existence de signes utérins et crise nitritoïde céphalique, avec expulsion d'enfant vivant bien constitué.

Les crises nerveuses sont intéressantes ; tantôt phénomène radiculalgique, tantôt phénomène paralytique survenant assez rapidement, trois heures après la piqure. Toutes ces crises se ressemblent par leur brutalité, par leur nature congestive ; il s'agit bien là d'accidents de vaso-dilatation par troubles de l'appareil régulateur.

La médication a été discutée. Préventive : médication anti-choc, topophylaxie de Sicard, l'exohémophylaxie de Flandin et Tzanck.

Mais surtout il faut tenir compte du terrain, des sujets endocriniens, asthmatiques, de certains malades à manifestation arthritique plus aptes que d'autres à faire des crises nitritoïdes. Lévy, Juster, Lafont ont étudié les rapports des troubles endocriniens (dysthyroïdie, troubles des surrénales) avec les crises nitri-

toïdes ; ils signalent les bienfaits de l'opothérapie pour éviter les crises chez les dysendocriniens.

En cas de crise, l'adrénaline sous-cutanée et même en solution très diluée (ringure de seringue), par voie intra-veineuse est le traitement héroïque.

Réaction fébrile. — Les réactions fébriles peuvent survenir à la suite d'injections intra-musculaires aussi bien qu'intra veineuses de produits différents, comme l'arsenic, le mercure, l'or, etc...

Réactions très polymorphes, tantôt du type clocher solitaire, tantôt en plateau, seules ou accompagnées d'autres manifestations.

Elles méritent une étude approfondie. Si, dans certains cas, il s'agit d'un trouble de la régulation thermique, elles peuvent relever de plusieurs autres causes, telles que : réactivation, coïncidence.

La courbe thermique doit être surveillée dans la chimiothérapie, elle peut être, au début, la seule manifestation d'intolérance.

B. — Accidents organiques.

ACCIDENTS CUTANÉS

ERUPTION MÉDICAMENTEUSE. — Les agents thérapeutiques capables de provoquer des éruptions cutanées sont nombreux. Ces accidents, soit par contact direct du produit avec les téguments, soit par absorption par voie interne, en injection intra-musculaire, intra-veineuse, ont été observés de tous temps mais ont repris un regain d'actualité avec les thérapeutiques actuelles.

Nous n'insisterons pas beaucoup sur les éruptions médicamenteuses de cause externe, leur pathogénie ne prête plus à discussions. Ces dermites artificielles sont considérées par la plupart, comme des réactions d'intolérance (Congrès de Copenhague 1931 sur l'eczéma.

Quant aux éruptions médicamenteuses par cause interne, elles ont été longtemps considérées comme toxiques, d'où leur nom toxicodermies.

Certes elles peuvent être toxiques, survenant à la suite de fortes doses de médicaments, après un traitement prolongé : leur caractère est alors dominé par la substance chimique.

Elles sont rares, nous les étudierons plus loin dans le chapitre consacré aux intoxications arsenicales.

Dans la majorité des cas, le facteur individuel, le sujet, commande la forme clinique de l'éruption, et l'on a pu dire que la différence entre les diverses variétés morphologiques est fournie par la tendance personnelle du sujet.

Dans ces cas, les réactions cutanées sont très polymorphes mais l'on retrouve des caractères communs qui ne tiennent qu'à l'individu.

Eruptions médicamenteuses de cause externe.

Nous serons bref malgré l'intérêt de la question. Elles peuvent se produire dans deux circonstances.

Sans lésion cutanée ; l'application d'un produit chimique, (friction ou pommade) détermine une dermite artificielle.

En cas de lésion cutanée préexistente, on applique dans un but thérapeutique, un produit sous forme de pommade.

D'ailleurs, le résultat est le même, la dermite apparaît, et le diagnostic est aisé.

Un grand nombre de substances déterminent de pareils accidents : arnica, iodoforme, salol, etc..., rien dans leur constitution chimique ne les explique.

Ces lésions sont soit érythémateuses, soit vésiculeuses, soit érythémato-vésiculeuses ; toutes les lésions élémentaires peuvent être réalisées, mais il faut insister sur l'existence d'une phase d'incubation entre l'application du produit et l'apparition de la dermite artificielle.

Le plus souvent c'est au pourtour de la région de contact qu'apparaissent, au début, des plaques d'un rouge plus ou moins intense à contour mal limité et avec un certain degré d'œdème des téguments.

Rapidement apparaissent sur les surfaces érythémateuses des petites vésicules acuminées, remplies de sérosité, pressées les unes contre les autres ; elles sont plus nombreuses aux points les plus rapprochés de la surface d'application.

Pendant quelques jours les vésicules augmentent de volume, pouvant même s'ouvrir les unes dans les autres, véritables vésicules d'eczéma.

L'œdème est parfois considérable, surtout au niveau du visage, des paupières, des oreilles, déformant le facies et rappelant dans certains cas l'érysipèle.

Mais, fait capital, l'éruption s'étend plus ou moins loin du foyer primitif pour prendre sur ses limites, un aspect érythémateux en nappes ou roséolique comme dans notre observation III.

On peut également voir des lésions d'eczéma et de l'œdème à distance ; ceci n'expliquerait-il pas la participation humorale ? Parfois il s'agit d'un véritable eczéma aigu généralisé. Telle est la description d'une dermite médicamenteuse, qu'elle survienne à la suite d'applications de teinture d'arnica, (observation I), d'iodoforme, (observation II), ou d'onguent gris, (observation III), etc.

Le salol, l'acide phénique peuvent donner le même aspect clinique. On ne discute plus comme jadis le

diagnostic différentiel de dermite artificielle ou d'eczéma aigu.

Nous signalerons quelques tests intéressants : les cuti-réactions avec le produit incriminé sont presque toujours négatives. Systématiquement employées dans toutes les dermites artificielles étudiées à l'Hôpital Broca avec Tzanck et Cord, elles sont restées sans réponse, mais tardivement sur les bords de la cuti-réaction une petite réaction peut s'observer due uniquement au contact de la pommade avec les téguments.

Au contraire, si on fait une légère application sur peau saine du produit chimique ayant déterminé la dermite, on obtient une lésion d'eczéma typique.

OBSERVATION I. — Mlle T..., 35 ans, présente, le lendemain matin d'une application d'une pommade à l'arnica sur le bras, pour calmer une névralgie, un large placard érythémato-vésiculeux très prurigineux, et un œdème considérable de la face et des paupières, apparu lui, quelques heures après l'application de la pommade. Guérison en huit jours. On note dans ses antécédents une même dermite quelques années auparavant à la suite d'une application d'arnica.

Recherches biologiques. — 1^o Cuti-réaction négative, tout au plus petit liseré œdémateux le long des bords de la cuti.

2^o Reproduction à deux reprises de la dermite artificielle, placards d'eczéma typique par application de la pommade nocive et par l'application sur peau saine de la teinture d'arnica.

3^o Epreuve de Nœgelie Quervin, Studler négative, absence de spongieuse épidermique d'un fragment d'épiderme mis en contact une demi-heure, trois heures, six heures avec une teinture d'arnica.

Application d'autres substances parfois irritantes, iodoforme, salol, aucune réaction.

OBSERVATION II. — M. S..., 38 ans, sur une petite exulcération traumatique de la jambe, application d'une poudre à l'iodoforme, simultanément sensation de prurit généralisé intense éclatant en un accès violent de quatre heures de durée. Sept heures après, larges placards érythémato-vésiculeux diffus, très prurigineux occupant toute la jambe droite.

Douze heures après, érythème scarlatiniforme, siégeant sous le tronc et les membres supérieurs, léger œdème de la face. L'érythème du tronc et l'œdème de la face disparaissent en deux jours. Le placard érythémato-vésiculeux par dessiccation progressive rétrocede en dix jours.

Trois mois auparavant, à la suite d'application sur une petite plaie d'iodoforme, le malade présenta une réaction semblable.

Recherches biologiques. — 1^o Cuti-réaction. Apparition tout autour de la cuti d'une zone rouge semée de toutes petites vésicules d'un diamètre de 5 centimètres environ.

2^o Application locale d'iodoforme à deux reprises, reproduction au bout de sept heures d'une dermite

artificielle sur une étendue dépassant cinq à six fois la grandeur de la zone d'application d'iodoforme.

3^o Epreuve de Noegélie Quervin, Studler, négative.

OBSERVATION III. — M. V..., 52 ans, présente à la suite d'une application d'onguent gris pour phthiriasé-inguinale un vaste érythème atteignant la paroi abdominale, le thorax, le flanc, les racines des cuisses, et en quelques points petit semi de vésicules. Au niveau de l'application, lésion eczémateuse avec prurit intense, au niveau de l'abdomen, érythème scarlatiniforme, au niveau de la base du thorax petites taches isolées roséoliques presque pas prurigineuses.

Recherches biologiques. — 1^o Cuti-réaction. Apparition dès la dixième heure d'une zone érythémateuse de la grandeur d'une paume de main.

Reproduction de l'éruption par application locale au niveau du bras d'onguent gris, apparition d'érythème et de prurit. Aucune réaction par l'oxyde jaune de mercure.

3^o L'arnica, l'iodoforme, le salol ne déterminent aucune réaction.

4^o Epreuve de Prausnitz-Kustner sur deux sujets négative.

OBSERVATION IV. — M. K..., 36 ans, syphilitique traité à l'hôpital Broca ayant présenté une éruption sur le cou, applique une pommade vendue dans le commerce. La nuit prurit intense, le lendemain large placard d'eczéma rouge vif suintant, s'étendant sur toute la

face latérale du cou et même le thorax, œdème à distance au niveau des paupières.

Cuti-réaction négative.

Application de la pommade au niveau du bras droit, le lendemain placard d'eczéma.

Pick rapporte l'observation suivante : un syphilitique de 25 ans, absolument intolérant au salvarsan intra-veineux (dermatite) fut badigeonné avec une solution de 5 à 10 % de salvarsan et présenta au niveau des points touchés une dermatite avec rougeur, vésicule, prurit et desquamation.

B. Block a également vu des cas où une dermatite salvarsanique s'accompagnait d'intolérance externe.

Telles sont les dermites artificielles médicamenteuses ; le rôle du produit est minime, le sujet peut ne pas tolérer les substances les plus diverses, les plus anodines.

Des dermites artificielles ont été observées à la suite d'une application de corps inoffensifs, ainsi une de nos malades ayant appliqué de larges feuilles de badiane dans la région lombaire pour douleurs rhumatismales vit apparaître 24 heures après un large placard érythémato-vésiculeux. Une application de feuille de badiane sur le bras reproduisit en 18 heures une éruption en tous points identique à la première.

Même à la suite d'un pansement pratiqué avec un diachylon pour une blessure minime d'un doigt, une de nos malades présenta une grosse réaction érythémato-vésiculeuse avec sensation de prurit intense.

Deux ans auparavant à la suite d'une petite blessure du nez et d'un pansement au diachylon, étaient apparues des lésions érythémato-vésiculeuses du nez et de la face déformant le visage de la malade.

Là encore l'application locale du diachylon qui servit au pansement donna lieu, dix-huit heures après, à une lésion érythémato-vésiculeuse, dessinant au millimètre près, l'application locale du diachylon. Tout autour, petites vésicules d'eczéma. Les cuti-réactions pratiquées avec l'oxyde de zinc et avec un fragment de diachylon furent négatives, aucune réaction d'intolérance cutanée à d'autres substances arnica, iodoforme, salol.

Eruptions médicamenteuses de cause interne.

Il faut constater que par suite des progrès de la thérapeutique, l'emploi des produits chimiques nouveaux a déterminé une augmentation des accidents cutanés.

En tenant compte des doses minimales qui peuvent déterminer de pareilles perturbations, et du fait que certains sujets seulement ont de telles éruptions, on conçoit le rôle important de l'individu.

On a dit que les sujets arthritiques sont particulièrement atteints. Ces éruptions ont des caractères communs dans leur mode d'apparition et dans leur aspect clinique.

Elles peuvent survenir à la suite de la première dose de médicaments ingérée, ou de la première

piqûre, car elles se voient aussi bien au cours de la médication *per os* que par voie parentérale.

Clinique. — Le type le plus communément observé est le type érythémateux, soit en nappe scarlatiniforme, soit en tache roséolique.

Les roséoles médicamenteuses.

Depuis Hardy on désigne, sous le nom de roséole, les érythèmes en taches, taches rosées non saillantes localisées ou généralisées, évoluant vers la résolution avec ou sans desquamation.

Les roséoles médicamenteuses, dites artificielles, sont mieux connues actuellement et s'opposent par bien des points cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques aux roséoles infectieuses. Ces distinctions méritent quelques précisions. Qu'il s'agisse d'éruptions au cours de septicémie, typhoïde, syphilis, ou d'éruptions constituant l'élément essentiel de la maladie, telle que la rougeole, les roséoles infectieuses ont toutes des caractères bien précis.

On peut décrire ainsi une roséole typhique, une roséole syphilitique, un exanthème morbillieux.

Les points communs sont bien déterminés : c'est à la suite d'un contagé et après une période d'incubation fixe que ces roséoles s'observent. L'éruption a des caractères distinctifs pour chaque maladie : siège d'apparition, de prédilection, morphologie de l'élément, évolution de l'éruption.

Dans tous les cas, ces roséoles infectieuses rétro-cèdent sans jamais s'étendre. D'autre part, l'épidémi-cité, l'évolution cyclique, la non-récidive sont autant de signes communs à toutes ces roséoles infectieuses. Au point de vue anatomo-pathologique, les lésions constatées siègent au niveau du derme.

Les roséoles médicamenteuses sont bien plus disparates. Les réactogènes qui les provoquent sont multiples. Et qu'il s'agisse de roséole, du copahu, de cubèbe, du santal ou du novar, il est impossible de décrire une roséole correspondant à chacun de ces produits. La date d'apparition est très variable, les éléments n'ont aucune caractéristique et semblent n'avoir aucun siège de prédilection. Elles ont été décrites pour les produits que nous avons déjà énumérés, elles peuvent également apparaître pour les substances les plus variées.

Caussade, Tardier, Lacapère signalent une éruption morbilliforme à la suite d'absorption de luminal.

Marceron et Imbert ont observé une même éruption au cours d'un traitement par injection intra-veineuse de jaune d'acridine.

Les deux caractères que les classiques invoquaient se retrouvent avec une certaine constance. Ces roséoles médicamenteuses sont prurigineuses, très prurigineuses parfois et donnent lieu à la desquamation ; l'évolution se fait vers la régression sans séquelle, mais comme il s'agit de lésions épidermiques, ainsi que nous le verrons plus loin, elles peuvent s'étendre, prendre un aspect scarlatiniforme et être l'origine d'une

érythrodermie. Au cours du novar, c'est une constatation courante.

Plus loin, nous produirons *in-extenso* une observation de Tzanck. Un de ses malades, au cours d'une série de novar, fait une éruption roséolique, puis scarlatiniforme, enfin érythrodermique.

L'étude anatomo-pathologique d'un élément roséolique consécutif à une injection de novar montre un derme normal ; les lésions se trouvent au niveau de l'épiderme hypertrophié, d'où desquamation. Peut-être même est-ce le siège épidermique des lésions qui expliquerait le prurit ? Et ceci démontre par ailleurs que ces roséoles épidermiques pourront s'étendre en taches d'huile et même aboutir à des lésions eczéma-teuses.

Nous étudierons à la fin de ce chapitre, la pathogénie de ces érythèmes médicamenteux, mais on peut déjà entrevoir que la cause n'est pas tout, et que les accidents portent avant tout l'empreinte du sujet. Le réactogène ne fait que provoquer la roséole, il se manifeste avant tout comme une révélation de la sensibilité du sujet et il est capable de donner lieu à des manifestations qui peuvent être identiques pour des produits différents.

Erythème scarlatiniforme.

Parfois rubéoliformes, les érythèmes médicamenteux peuvent affecter sur toute leur étendue le style scarlatiniforme : débutant par des plaques rouges

(piquetées de taches punctiformes plus foncées), ils sont accompagnés de tuméfactions plus ou moins prononcées de la peau, ces éruptions s'étendant généralement sur tout le corps, soit progressivement par extension de placards initiaux, soit par production de nouveaux placards dans des régions plus ou moins éloignées, ou d'emblée ou d'une seule tenne. Ces érythèmes scarlatiniformes s'accompagnent de fièvre et d'une langue dépouillée ; on conçoit la confusion possible avec la scarlatine. Mais au cours de ces éruptions scarlatiniformes l'éruption au niveau des plis présente un aspect eczémateux humide et suintant. Ces érythèmes scarlatiniformes peuvent également se voir pour des produits les plus divers comme les roséoles ; elles peuvent s'opposer aux éruptions infectieuses, leur évolution est variable, tantôt elles s'effacent dans l'espace de quelques jours, la rougeur disparaît sans laisser de trace ou est suivie seulement d'une desquamation très discrète, d'autre fois, l'érythème scarlatiniforme n'est que le premier stade d'une érythrodermie.

Survenant après les piqûres de novar ou de mercure, les observations abondent. D'autre part nous citerons celle très intéressante de Decrop : Une malade présente une éruption scarlatiniforme après une injection de muthanol. Après une injection de 0 gr. 05, le soir même, la malade éprouve un malaise avec fièvre et apparition d'une éruption généralisée à tout le corps. Le lendemain on constate un érythème scarlatiniforme avec un œdème de la face et des paupières. L'éruption est très prurigineuse et l'évolution se fait vers la gué-

rison après une desquamation furfuracée. Cette observation présente également un autre intérêt, une série de novar avait été parfaitement supportée auparavant.

Breton signale un érythème scarlatiniforme à la suite d'une injection de cacodylate de soude et suivi d'une poussée d'érythème à chaque injection.

Urticaire.

L'urticaire se présente ébauché dans certaines roséoles médicamenteuses; parfois, au contraire, il se présente sous sa forme typique : papules saillantes plus ou moins arrondies, blanches à leur centre, rosées à la périphérie, à surface irrégulière et évoluant rapidement. On constate l'urticaire chez des malades intolérant aux substances les plus inoffensives. Chez un malade qui présentait une crise de goutte aiguë, l'atophan calmait admirablement la douleur mais déterminait un urticaire généralisé. L'urticaire a été souvent constaté chez des malades traités par le novar. Un des malades traités à l'Hôpital Broca présentait, à chaque injection de novar aux doses minimales comme aux doses fortes, un urticaire quelques minutes après la piqûre, avec toujours la même localisation au niveau de la face. Ces phénomènes persistaient quelques heures et étaient les seules réactions d'intolérance présentées par le malade.

Mollard et Pavie rapportent l'observation suivante : une même malade présentait de l'urticaire pour du novar et de l'or; c'était une malade atteinte de dilata-

tion des bronches et dont l'expectoration dépourvue de bacilles de Koch demeurait très abondante, malgré trois thoracoplasties successives.

« Trois ans plus tôt, un traitement arsenical avait été abandonné dès les premières injections car il avait déclenché tout de suite une éruption d'urticaire. Nous fîmes deux injections de sanocrisine et comme autrefois un urticaire très douloureux envahit la surface entière des téguments. Pendant deux semaines, nous injectâmes tous les deux jours 10 centimètres cubes d'hyposulfite de soude, l'urticaire disparut et nous reprîmes les sels d'or. Nous alternâmes la sanocrysine et la substance anti choc. Or, non seulement l'expectoration cessa très vite mais aucune auride ne reparut malgré l'administration des doses très fortes de sels d'or ».

On peut conclure que ces accidents ne proviennent pas du fait que l'or agit défavorablement sur l'organisme, ils proviennent du fait que l'organisme ne tolère pas l'introduction des sels d'or comme il ne tolérerait pas l'arsenic.

Œdème médicamenteux.

Nous rapprocherons de l'urticaire les œdèmes sans lésion rénale ; ces œdèmes peuvent se voir à la suite de médications variées. Il sont le plus souvent localisés à la face, aux paupières et aux lèvres. Très rapidement les phénomènes rétrocedent ; cependant, au niveau de la face, une desquamation furfuracée peut faire suite à l'œdème. Cet œdème isolé sans érythème, sans lésion

rénaire est considéré à juste titre par Sutton comme de l'urticaire géant.

Boutelier (dans sa thèse) et Sutton ont signalé des cas nombreux d'œdème de Quincke, consécutif à des injections de Salvarsan.

Nous rapporterons l'observation d'œdème de Quincke survenant après absorption d'une dose minime d'aspirine.

OBSERVATION. — Mlle B..., 18 ans, présente depuis quatre ans des troubles dyspeptiques évoluant par poussée et des troubles intestinaux. A la période des troubles digestifs, elle éprouve une céphalée frontale violente. Elle signale qu'elle présente des poussées d'urticaire à la suite d'ingestion de poisson et de viande en conserve. On trouve dans ses antécédents une forte réaction à l'aspirine : il y a six ans, ayant pris pour calmer une angine un comprimé d'aspirine, quelques heures plus tard apparaît un œdème considérable du visage, les lèvres étaient tuméfiées et les yeux bouffis. D'ailleurs la mère de cette malade signale qu'elle a eu souvent des accidents analogues : œdème et de l'urticaire après absorption d'aspirine.

Dans son enfance, à l'âge de quatre ans, elle a eu une piqûre de sérum anti-diphtérique à la suite de laquelle elle a présenté des phénomènes articulaires. Il y a trois ans, elle a supporté une injection de sérum anti-tétanique (skeptophylaxie).

Cuti-réaction négative.

Prausnitz-Kustner négatif.

Le 20 juin 1932, on lui fait absorber à jeun 0 gr. 01 d'aspirine ; dans la journée, elle présenta un œdème de Quincke de la face et de l'urticaire,

Le jour du Quincke : cuti négatif à l'aspirine.

Prausnitz négatif chez quatre malades en salle.

Anaphylaxie transmise à l'animal négative sur deux cobayes.

Examen du suc gastrique ; à jeun HCl acidité totale 0 gr. 29 %, après repas d'épreuve HCl acidité totale 1 gr. 83 %.

Erythèmes polymorphes.

L'érythème polymorphe a été souvent signalé à la suite d'injection d'arsenobenzènes.

Ils ont fait l'objet d'une étude de Tzanck et Cord. Ils opposent des érythèmes polymorphes infectieux, avec signes infectieux, angine, arthralgies, survenant surtout à la mi-carême et les érythèmes polymorphes d'intolérance sans signes infectieux, prurigineux et occasionnés par les produits les plus divers.

Eruptions vésiculeuses.

L'herpès n'est pas exceptionnel. Fujitani et Watanabe ont observé l'herpès labial chez des malades présentant en même temps des exanthèmes scarlatini-formes, morbilliformes ou même urticariens à la suite des piqûres de Salvaran. La localisation de l'herpès médicamenteux est très variable, mais toujours d'évolution bénigne.

Le zona et les éruptions zostériformes ont été signalés aussi bien à la suite d'injections d'arsénobenzènes que d'autres produits.

Hutchinson et Brauer insistent sur la localisation du *zona* du côté de l'injection.

Ces éruptions peuvent aussi bien apparaître après une première injection (tels les cas de Lederman, *zona* apparaissant le jour même de l'injection, cas de A. Léri et Tzanck, 3 heures après la piqûre) qu'après un temps relativement long (25 jours, observation Guénot).

La dose ne semble avoir aucune influence sur la production de ces éruptions zostériformes. Le *zona* est également signalé au cours du traitement bismuthique (Martineau, A. Léri, Tzanck, Mlle Linossier).

Eruptions bulleuses.

De pareilles éruptions ont été signalées au cours du *novar*. S'accompagnant de prurit, d'éosinophilie, d'évolution par poussées, tous ces caractères cliniques nous font penser qu'il s'agit peut-être là d'une maladie de Duhring qui s'apparente à une réaction d'intolérance et s'oppose au pemphigus, dystrophie à évolution mortelle.

Pigmentations.

Nous ne décrivons pas les pigmentations consécutives à une éruption, mais uniquement les taches pigmentaires. Elles peuvent certes survenir à la suite

de lésions érythémateuses, lésions érythémateuses dont la pigmentation est très précoce, presque contemporaine de l'érythème. Elles ont été décrites au cours des arsenobenzènes, mais surtout au cours de l'antipyrine ; ce produit, qui peut donner chez certains sujets des accidents cutanés érythémateux et urticariens donne lieu parfois à des pigmentations caractéristiques.

Les pigmentations sont, soit uniques ou peu nombreuses, soit en plaques, disséminées sans ordre. La tache pigmentaire est plus ou moins ronde, bien limitée, légèrement surélevée et causant au début une sensation de cuisson. Rouge bistre à son apparition, la pigmentation ne tarde pas à apparaître brune ou même noire, persistant et mettant longtemps à s'effacer.

Darier cite un cas intéressant : Une de ses malades fait, après une absorption de 0 gr. 25 d'antipyrine, une tache pigmentaire de la paume de la main. Onze ans plus tard, sous l'influence de la même dose, elle présente le même accident.

Thibierge et Mercier décrivent de pareilles taches au cours du novar. Chez un de leurs malades, dès la première injection, apparaissent des taches rouges prenant aussitôt une coloration brune, assez foncée, uniforme au milieu et dégradée à la périphérie. Les malades présentent pour chaque nouvelle injection, le même phénomène, soit une recrudescence locale, soit d'autres taches pigmentaires.

E. Virga a rapporté des observations identiques

après absorption de comprimés de phénolphtaléine, utilisés comme purgatifs. Chez un enfant de trois ans, apparaissent quatre taches sur le visage, avec pigmentations accentuées. Un mois plus tard, le même médicament détermine sur les mêmes points, une poussée. A propos de ces observations, Virga signale des cas d'érythèmes en nappes, en taches, d'érythèmes vésiculaires, comme ceux que nous avons décrits, fréquemment observés en Amérique où la phénolphtaléine est très employée.

D'ailleurs cet érythème pigmenté, fixe, décrit par Brocq, en 1894, a été actuellement observé, non seulement à la suite des médicaments que nous avons signalés, mais à la suite de la quinine, du luminal, etc...

Prurit.

Nous considérons le prurit comme un des symptômes fréquents accompagnant les éruptions médicamenteuses ; nous en avons parlé au sujet des roséoles et des érythèmes polymorphes. Il peut exister isolé, mais rarement ; le plus souvent il accompagne l'éruption ou la précède. C'est un excellent prodrome de l'érythrodermie (signe d'alarme de Flandin et Tzanck).

Les érythrodermies.

Boutelier, en discutant la pathogénie des accidents cutanés des arsenobenzènes, écrit : « Suivant que cet

état d'intolérance est passager ou durable, on a un érythème éphémère ou une érythrodermie ».

Milian, et son élève Garnier, dans sa thèse, opposent les érythèmes précoces fréquents de nature infectieuse, et les érythèmes tardifs d'évolution grave, manifestation de l'intoxication arsenicale.

Mais les érythrodermies peuvent se voir pour bien d'autres produits, bismuth, or. Elles peuvent survenir à la suite de doses minimales infratoxiques, dès la première piqûre, et le traitement de désensibilisation (l'hyposulfite de soude préconisé par Ravaut) semble donner de bons résultats.

C'est un accident rare, malgré quelques variantes ; son allure clinique est la même, son apparition prescrit pour toujours la reprise du traitement arsenobenzolique.

Gron et Ruth-Frazer signalent des cas d'érythrodermie survenant après une seule injection de novar. Garnier reconnaît que ce genre d'accidents survient surtout chez les sujets plus ou moins intolérants au novar. Souvent ceux-ci ont présenté, lors des premières injections, de la céphalée, parfois même une crise nitritoïde fruste ou caractéristique. Ces érythrodermies sont précédées de prodromes, véritables signes d'alarme : un prurit fréquent (mais pouvant faire défaut), tantôt généralisé, tantôt localisé, que l'on devra interpréter soigneusement. On peut observer également des œdèmes localisés, éphémères, pouvant passer inaperçus, des érythèmes localisés, parfois transitoires, parfois stade initial de l'érythrodermie. Il

s'agit dans ce cas de placards d'aspect scarlatiniforme, mais avec des intervalles de peau saine. Si cet érythème est pris pour un érythème biotrope, la continuation du traitement hâtera l'apparition de l'érythrodermie.

A sa période d'état, l'érythrodermie est caractérisée par la vésiculation, par l'œdème généralisé s'accompagnant de suintement et de desquamation, cette dernière le plus souvent concomittante de l'éruption. Des signes généraux accompagnent ce tableau : une fièvre élevée à type oscillant, un pouls petit hypotendu, une langue rouge, sèche, des troubles digestifs, consistant en diarrhée et vomissements, des urines rares, pauvres en chlorure et sans albumine.

Le sang de ces malades présente des modifications importantes : la coagulation est rapide ; le nombre de globules rouges est normal, mais on note une hyperleucocytose constante que Marceron a évaluée à plus de 40.000 globules blancs au plus fort de l'éruption.

L'éosinophilie est considérée comme constante, variant de 12 à 20 %.

L'érythrodermie évolue ainsi en six semaines, en deux mois ou davantage. L'intradermo-réaction est régulièrement positive (Garnier). Inapplicable, au moment de la généralisation de l'atteinte cutanée, elle peut rendre de grands services pour l'établissement d'un diagnostic rétrospectif, car elle subsiste des années.

Ces érythrodermies se voient au cours d'autres médications. Les sels d'or, le mercure, le bis-

muth, etc., autant que le novar, peuvent donner des érythrodermies.

On peut même assister chez le même sujet à l'éclosion d'une érythrodermie arsénobenzolique et plus tard à une érythrodermie mercurielle, comme le prouve l'observation suivante rapportée par Vercellino, ou à une érythrodermie bismuthique comme dans l'observation inédite que nous reproduisons plus loin.

La malade de Vercellino était une femme de 43 ans, blanchisseuse qui avait subi trois injections de cyanure de mercure, suivie d'une seule piquûre de néosalvarsan. Elle fit une érythrodermie exfoliative durant trois mois. Trois ans après, elle reçut trois injections de calomel; dix jours après la dernière, elle présenta une érythrodermie généralisée et desquamative qui nécessita son hospitalisation.

OBSERVATION. — Une érythrodermie arsenico-bismuthique (inédite).

Le malade âgé de 24 ans, entre Salle Vidal, le 23 septembre 1932, pour érythrodermie suintante et très prurigineuse. Le malade avait présenté un accident analogue, dix mois auparavant. En novembre 1931, il eut un chancre induré du sillon balanopréputial avec présence de tréponèmes à l'ultra. Traitement immédiat par injections intra-musculaires et intra-veineuses, alternées au rythme de trois piquûres; une intra-veineuse et deux intra-musculaires par semaine.

Le traitement fut continué régulièrement pendant six semaines fixées pour la première cure. L'érythro-

dermie survint seulement à l'occasion de la dernière piqûre de la série. Elle fut précédée dans la semaine des dernières piqûres, par un prurit généralisé assez intense, sans éruption. Le soir même de la dernière piqûre, le malade éprouva une recrudescence du prurit et constata l'apparition d'une éruption sur les deux avant-bras ; le lendemain l'érythrodermie apparut simultanément au cou, aux cuisses, surtout à leur face interne. Puis elle se généralisa en deux à trois jours, gagnant successivement la face, les membres supérieurs, bien que peu marquée au thorax. Elle s'accompagna d'un œdème considérable rendant le malade méconnaissable, entraînant en particulier l'occlusion complète des paupières, d'un suintement abondant avec formation de croûtes épaisses, ainsi que d'un prurit extrêmement intense, provoquant l'insomnie. Par ailleurs, le malade présentait une asthénie marquée et à quelques reprises des nausées, des vomissements bilieux. Pendant une semaine environ, les lésions restèrent stationnaires, puis elles commencèrent à régresser. Le prurit avait cessé, la rougeur et les croûtes avaient fortement diminué, lorsqu'apparut une furonculose avec succession de poussées de localisation diverses, pendant un mois environ. Dans le courant du mois de février 1932, le malade entra en convalescence, mais la fatiguabilité resta grande ; il était très amaigri. Le malade ne put reprendre son travail qu'à la fin du mois d'août. La guérison était alors complète. Aucun traitement spécifique n'avait été suivi dans l'intervalle ; un Bordet-Wassermann

pratiqué au mois de février fut négatif. Ce n'est que vers le 13 septembre dernier que le malade recommença un traitement. Après prise de sang négative, une demie ampoule d'olbia (bismuth en suspension huileuse) fut injectée. D'après le malade cette première piqûre avait été suivie d'une éruption fugace. Deux jours après, nouvelle injection d'une ampoule entière d'olbia ; trois à quatre heures après, apparurent une somnolence invincible, une sensation de malaise et de fatigue intense avec céphalée et vertiges. Le malade dut quitter son travail de nouveau et dans la soirée, il présenta encore des frissons, une température à 39°, des vomissements bilieux et de l'insomnie complète. Le lendemain le visage était tuméfié, moins cependant que la fois précédente. Les divers signes généraux allèrent en s'améliorant progressivement jusqu'à l'apparition de l'érythrodermie actuelle. L'éruption a débuté aux plis de flexion et principalement aux creux poplités et aux plis inguinaux. Elle s'est généralisée le lendemain jusqu'à l'aspect actuel.

A l'examen, l'aspect général est celui d'une érythrodermie suintante, atteignant la presque totalité du revêtement cutané ; seuls sont épargnés quelques îlots de peau saine, mal limités à la face externe des cuisses, à la plante des pieds. Sur le reste de la surface du corps, les téguments sont rouge vif luisants, suintant par place, laissant sourdre une sérosité claire. Le thorax est le moins atteint. A la face interne des cuisses, l'éruption apparaît formée d'éléments punctiformes à topographies folliculaires.

La desquamation coexiste avec la rougeur : elle est fine et furfuracée aux membres supérieurs et au tronc, elle est lamelleuse au niveau des jambes ; elle se fait par larges lambeaux à la paume des mains qui est dépouillée de la presque totalité de son revêtement cutané. La langue est rouge vif, lisse, dépapillée. Au niveau des plis de flexion palmaire et surtout aux creux poplités, les téguments sont fissurés, suintants ou saignants par place. Cette éruption a été extrêmement prurigineuse. Par ailleurs, le malade n'accuse qu'un peu d'asthénie, une frilosité extrême, température avec maximum vespéral à 38°, pouls à 100, tension artérielle 11/7. Les urines restent abondantes ; ni sucre ni albumine. L'examen général ne fournit aucun renseignement. Temps de coagulation à la seringue 6 minutes, temps de saignement 3 minutes. Six épreuves de Prausnitz-Kustner, toutes négatives (trois à l'arsenic 914, trois à l'olbia).

Numération globulaire :

Globules rouges.....	4.840.000
Leucocytes	25.000
Polynucléaires.....	80 %
Monocytes.....	5 %
Mononucléaires moyens.	15 %
Pas d'éosinophiles.	

Cuti-réaction :

Intradermo :

Les cuti-réactions pratiquées le 16 octobre sont : subpositive au novar, négative au bismuth. Le 17 est

pratiquée un intradermo au novar, elle est positive, donnant lieu à une induration et infiltration marquée des téguments. Un intradermo au bismuth donne lieu à une légère rougeur, une petite infiltration. Dans la soirée, quelques heures après les intradermos, le malade éprouve une certaine fatigue, un malaise qui dure jusqu'à la nuit et une ascension thermique à 39°8. Dans la nuit, apparaît une nouvelle poussée de l'éruption au niveau du cou, de la face de l'avant-bras et des jambes.

Dans ces conditions, il nous semble logique d'incriminer, pour expliquer la genèse de cette érythrodermie, le terrain spécial qui réagit de la même façon à des médicaments différents.

Hudelo, Clément Simon et Richon citent un cas de stomatite bismuthique avec érythrodermie cutanée.

L'érythrodermie purement bismuthique avait déjà été signalée en premier par Lortat-Jacob ; elle concernait un malade traité uniquement au bismuth.

Le malade de Hudelo, Clément Simon et Richon avait été intolérant au novar. Au cours d'une série de novar, il avait fait un érythème et de l'ictère et c'est au cours du traitement bismuthique qu'apparaissent à la fois une stomatite et l'érythrodermie.

On peut se demander, comme le fait remarquer Jeanselme, G. Simon, si le malade, ayant eu une érythrodermie arsenicale, ne devient pas ensuite intolérant également au mercure (Vercellino), au bismuth (observation déjà citée), etc... Et dans les cas d'éry-

throdermie arsenobenzolique ne devons-nous pas considérer l'intradermo-réaction positive comme un test d'intolérance? Le traitement curatif efficace, adrénaline et hyposulfite de soude, n'est-il pas un traitement de désensibilisation? Nous reviendrons sur la pathogénie de l'érythrodermie. Il ne faut pas être si absolu, car il existe des érythrodermies dans lesquelles l'intoxication joue un rôle évident, mais il s'y greffe toujours une réaction d'intolérance.

Accidents cutanés divers.

De nombreux auteurs ont rapporté des observations d'accidents cutanés bien définis, survenant au cours du traitement arsenical, bismuthique, aurique, etc...

L'apparition d'eczématides au cours d'un traitement arsénobenzolique est fréquente. Dans quelques cas, il nous a semblé que malgré le traitement soufré-cadique habituel, l'éruption ne disparaissait qu'avec la cessation du traitement arsenical.

Parfois, il s'agit de pityriasis rosé de Gibert dont la distinction est parfois si délicate avec les eczématides.

Le lichen plan est quelquefois apparu au cours d'un traitement chimiothérapique.

Quelle est la relation entre ces éruptions et le produit chimique administré? Est-ce une coïncidence ou bien peut-on incriminer un virus de sortie? Nous discuterons leur pathogénie plus loin.

PURPURA

LES ÉTATS HÉMORRAGIQUES POST-MÉDICAMENTEUX.

Survenant au cours du novar, les observations de purpura sont nombreuses (Milian, Brauer, Leredde, Labbé) ; elles ont fait l'objet de plusieurs études (Achard, Cahen).

Au cours des injections d'or, la première observation fut celle de Kate Frankenthal en 1919. Actuellement, les observations se multiplient, le purpura aurique et les désordres hématologiques, provoqués par les sels d'or, sont mieux connus. Les éruptions purpuriques s'apparentent aux autres processus portant sur les tissus et que nous avons déjà décrits. « L'individu semble donc plus responsable de leur apparition que les corps toxiques en cause. »

Tzanck et Dreyfus en font une « intolérance endothélio-plasmatique » qu'ils opposent aux dystrophies. Cette réaction d'intolérance peut intéresser l'un quelconque du complexe hématique (sang ou capillaires).

Cliniquement, on peut observer des hémorragies isolées, hémorragies gingivales, épistaxis minimales ou au contraire abondantes et répétées, hémorragies utérines, véritables métrorragies.

On voit aussi des hémorragies légères s'accompagnant d'éruptions purpuriques. On peut d'ailleurs observer du purpura simple, éruption localisée aux membres inférieurs ou généralisée avec ecchymoses plus ou moins nombreuses. Dans certains cas, le syndrome purpurique est précédé de réaction d'intolérance (température, urticaire). L'évolution se fait par poussées successives, reprise des hémorragies si le traitement est institué à nouveau. La guérison est fréquente.

A côté de ces purpuras bénins, il existe des purpuras au pronostic sombre, s'aggravant avec les piqûres qui suivent et parfois même si le traitement est arrêté. S'agit-il dans ces cas de purpuras toxiques ? P. E. Weill et Bousser, qui étudient le purpura post-aurique, pensent qu'une intoxication réelle est venue se greffer sur le tableau primitif d'intolérance.

Les tests sont très variables : les signes sanguins font souvent défaut, le temps de saignement peut être normal, le signe du lacet peut manquer.

Ces hémorragies sont surtout provoquées par des produits tels que les arsenobenzènes et l'or ; elles ressemblent à celles que l'on voit survenir après des injections de sérum étranger. L'or et le novar jouent ici le rôle de réactogène.

Brauer signale un cas de pétéchie survenant dès la première piqûre. Ce purpura peut prendre l'aspect de purpura rhumatoïde, comme dans l'observation de Daviès : Une jeune femme (23 ans) douze jours après un traitement mixte arsenico-mercuriel, présente un

purpura généralisé avec fièvre et douleurs articulaires. Pas d'hémorragie viscérale et guérison en huit jours.

Nicolas Lebœuf et Charpy signalent un purpura aurique après 2 gr. 50 de chrisalbine chez une femme de 70 ans atteinte de psoriasis arthropathique. Le purpura a rétrocedé spontanément quinze jours après la suppression de la chrysothérapie.

Ces accidents hémorragiques sont en réalité exceptionnels et ne se voient que parmi un tout petit nombre d'individus, si l'on considère le nombre de sujets soumis à l'arsénothérapie et à la chrysothérapie.

Et lorsque l'on veut étudier le rôle du produit chimique, sa constitution, on ne peut s'empêcher de constater l'importance du terrain.

« L'administration des sels d'or n'est pas la condition suffisante pour déclencher un état hémorragique. Rareté des accidents, influence négligeable de la composition du produit aurique, seuil hémorragique très variable suivant les sujets, voilà les trois points qui nous font déjà pressentir toute l'importance du terrain » (P. E. Weill et Bousser).

1° Les sujets qui font ces purpuras post-médicamenteux présentent parfois d'autres signes d'intolérance. P. E. Weill, Bousser citent une observation assez frappante d'un de leurs malades atteint de purpura hémorragique.

Depuis plusieurs années, cet homme présentait du coryza-spasmodique, des crises d'asthme, de nombreuses poussées d'urticaire. Sa sensibilité était telle que deux intradermo-réactions à la crisalbine pratiquées

pendant sa convalescence, déterminèrent chaque fois une épistaxis quelques heures après. Des injections de cacodylate de soude durent être arrêtées parce qu'elles provoquaient chaque fois un grand placard érythémateux et prurigineux.

2° Pour le purpura, comme pour les autres accidents communs de la chimiothérapie, les hémorragies semblent survenir aussi bien pour des doses minimales que pour des doses fortes.

La nature infectieuse de ces purpuras n'a pu être mise en évidence (les hémocultures ont toujours été négatives).

L'intolérance semble donc expliquer mieux que les intoxications et le biotropisme les états hémorragiques post-médicamenteux, arsénobenzoliques et auriques.

3° L'importance du terrain est bien mise en évidence dans l'observation suivante d'une malade de Tzanck qui fit les mêmes accidents hémorragiques pour le novarsénobenzol d'abord, pour l'or ensuite. Donc une complication identique avec un réactogène provocateur différent :

OBSERVATION. — Purpura au novar et or.

Une jeune fille de 23 ans contracte la syphilis en juin 1924. Elle est soumise à un traitement au novarsénobenzol, aux doses usuelles, et dès la quatrième piqûre de 0 gr. 45, apparaissent chez elle des hémorragies multiples, utérines, nasales, ainsi qu'un purpura fugace. La médication novarsénobenzolique est interrompue et la malade est ultérieurement soignée au bismuth.

Le Wassermann devient négatif dans les délais normaux. Le traitement est continué de façon systématique pendant quatre ans. La malade n'a plus présenté aucun accident. Lorsque nous la voyons tout récemment pour un purpura généralisé, s'accompagnant d'hémorragies viscérales discrètes, le temps de saignement est augmenté mais les autres signes traduisant la fragilité capillaire sont très discrets ; le signe du lacet ne peut être provoqué, les hématoblastes sont légèrement diminués. Mais, fait intéressant, la malade, pour des douleurs articulaires, discrètes d'ailleurs, vient de recevoir une injection de chrysalbine de 0 gr. 10, répétée trois fois à deux jours d'intervalle. Cinq jours après, apparaissent les accidents purpuriques. La médication a été immédiatement interrompue, et, après une légère exaspération des accidents, tout rentra dans l'ordre en moins de deux semaines.

Mais, dans toutes ces observations, ne va-t-on pas incriminer l'action directe anti-coagulante du novar et de l'or? Tzanck et Flandin furent, parmi les premiers, à démontrer les propriétés anti-coagulantes des arsénobenzènes. Cette incoagulabilité sanguine est comparable pour les sels d'or puisque, chez l'animal, 100 gr. de sang sont rendus incoagulables par 10 cgr. d'allocrisine. Et ceci est vrai pour tous les animaux. Les mêmes résultats sont obtenus *in vitro* pour tous les sangs humains.

« Mais, alors que ces modifications hématiques, sont

obtenues sur tous les sujets, et pour des doses presque identiques, les accidents hémorragiques (que nous n'avons pas pu reproduire chez l'animal à quelque dose que ce fût) sont sans relation directe avec l'intensité de ces altérations sanguines. » (Tzanck).

La complication est identique, quel que soit le réactogène provocateur. C'est ainsi que le purpura arseno-benzolique pourra ne se différencier en rien du purpura aurique, ni même du purpura sérique, alors que le sérum ne détermine *in vitro* aucune altération comparable.

Les manifestations muqueuses.

Les manifestations muqueuses de la chimiothérapie sont avant tout les stomatites. Certes, elles sont plus fréquentes pour certains produits : bismuth, mercure. Mais il ne s'agit pas là d'accidents propres à ces produits. Ces stomatites sont presque toujours expliquées par un mauvais état dentaire et c'est en face d'une dent cariée qu'apparaissent les premières manifestations. Il y a donc là un point d'appel. Cependant, l'on voit parfois, chez certains sujets, présentant un état dentaire parfait, un liseré bismuthique ou une gingivite hémorragique. Ces stomatites ont été parfaitement étudiées cliniquement et bactériologiquement. Milian évoque le réveil d'un microbisme latent fusospirillaire. Et certains auteurs même, prétendent avoir constaté une diminution des stomatites toutes les fois que l'on associait au bismuth un traitement arseno-

benzolique. Néanmoins les produits les plus divers peuvent donner des stomatites et celles-ci ne peuvent toujours être considérées comme un accident toxique.

Ernotte signale une stomatite survenant chez un malade ayant une bouche en parfait état, après un traitement par le 914 intraveineux. Il la décrit : « La muqueuse de toute la cavité buccale est tuméfiée et couverte de vésicules, les unes encore fermées, petites têtes d'épingle, les autres ouvertes et laissant place à une ulcération peu profonde et couverte d'un enduit purulent presque diphtéroïde. » Ce malade présenta lorsqu'on arriva à 0 gr. 60 de novar, une crise nitritoïde assez prononcée, jugulée par l'adrénaline, Ensuite, il ne supporta plus le 914, faisant des crises même pour les doses faibles. Fait intéressant à signaler, après un repos d'un mois, le malade fut mis au bismuth, supportant 10 piqûres sans le moindre accident du côté de la bouche. Cette observation est doublement intéressante : stomatite ayant précédé les phénomènes d'intolérance générale, et provoquée indiscutablement par le néosalvarsan, et ne s'étant pas renouvelée par le bismuth.

Ces manifestations muqueuses, pour l'arsenic, étaient déjà connues. En 1848, Teissier rapporte l'histoire d'une stomatite après une semaine de liqueur de Pearson, à raison de V gouttes par jour et même un cas après absorption de III gouttes de cette même substance.

De pareilles stomatites ont été signalées au cours

de la chrysothérapie, à la suite d'une piqûre seulement ; stomatite généralement diffuse, douloureuse et blanchâtre, mais parfois aussi très localisée.

Le Bourris a décrit également une stomatite acridinique.

MANIFESTATIONS VISCÉRALES

On peut retrouver pour les accidents viscéraux les mêmes caractères sur lesquels nous avons insisté à plus d'une reprise pour les accidents cutanés : dose infinitésimale, accidents ne portant pas l'empreinte de la cause et ne dépendant que du terrain. L'étude de ces manifestations viscérales, lésions cachées, est des plus délicates ; sous une même apparence, il peut s'agir aussi bien d'infection, d'intoxication que d'intolérance. Mais une étude approfondie des circonstances d'apparition, une étude du malade, permet de retrouver les critères d'intolérance que nous avons énumérés au début de notre travail.

Manifestations rénales.

En 1913, Widal cite, le premier, une observation d'urticaire s'accompagnant d'albuminurie et d'augmentation de l'urée sanguine.

Mais c'est en 1930 que Richet fils, Tzanck et Couder ont les premiers posé le problème de la néphrite anaphylactique. Certains auteurs avaient déjà entrevu l'association des phénomènes rénaux et des manifestations anaphylactiques (Osler). Mais l'intolérance rénale

peut être pure. La néphrite anaphylactique a fait récemment l'objet de la thèse de Kohen, élève de Tzanck.

Richet fils, Tzanck et Couder avaient déjà rapporté des observations d'accidents rénaux survenant au cours des injections du novar; dans un cas, il s'agissait d'une malade qui supportait mal les médicaments et était sujette à des crises d'urticaire et de rhume des foins :

OBSERVATION. — F. L..., 27 ans, consulte à l'hôpital Boucicaut pour une roséole; l'accident primitif est passé inaperçu. Le Wassermann est fortement positif. Cette malade, couturière, signale qu'elle supporte assez mal les médicaments; elle est sujette à des crises d'urticaire et présente en été du rhume des foins. Elle reçoit un traitement de 914, qu'elle supporte parfaitement. Le Bordet-Wassermann est négatif à la fin du traitement. En octobre 1928, après trois semaines de repos, le Bordet-Wassermann étant encore négatif, on recommence une nouvelle série à la dose de 0 gr. 15. Elle supporte mal cette première piqûre, présente de la fièvre et des vomissements incessants le lendemain de l'injection et le médecin de ville, appelé, constate une forte albuminurie; le dosage n'a point été fait. La malade serait restée couchée chez elle pendant huit jours et aurait présenté de l'œdème des membres inférieurs. Lorsqu'elle revient à la consultation du soir pour les piqûres, elle ne présente plus trace d'albuminurie. La malade est alors considérée par nous comme ayant présenté une réaction de Herxheimer d'ordre

rénal, mais n'osant point reprendre le traitement arsenical on lui institue un traitement bismuthique aux doses ordinaires, à l'aide du quinby et avec de très grandes précautions, en surveillant chaque injection. Reprenant cette observation à la lumière de la notion sur les intolérances nous pouvons l'interpréter de la façon suivante :

1^o « l'hypothèse de l'intoxication peut être éliminée, car le premier traitement était parfaitement toléré;

2^o l'hypothèse de biotropisme n'est pas plus valable en raison de la disparition aisée des accidents sous l'influence du traitement, de l'existence de Wassermann négatif à la fin du traitement précédent et au début du second traitement.

Au contraire, la brusquerie des accidents exclusivement rénaux, leur disparition en l'absence de tout traitement, l'absence de signe de syphilis évolutive, nous font penser à un syndrome d'intolérance rénale, ou si l'on veut d'anaphylaxie rénale. »

Et en effet, ces manifestations rénales que l'on voit survenir au cours des manifestations sériques (Milhit et Fouquet, deux cas consécutifs à des injections de sérum antidiphthérique) pour des piqûres d'antheta, piqûres d'hémostyl (Kohen), au cours de la transfusion sanguine (Daniel Floria Ionesco), ces néphrites pourront également être observées en cliniques à la suite d'une médication chimique. Nous reproduisons *in extenso* une observation de Kohen typique concernant une néphrite anaphylactique secondaire à un seul cachet d'algrocatine :

OBSERVATION. — M. V..., âgé de 65 ans, bien portant par ailleurs, mais très rhumatisant, prend à l'occasion d'une sciatique un cachet d'algocratine. Il est réveillé brusquement dans la nuit par une crise d'agitation extrêmement violente et à cette occasion remarque, contrairement à ses habitudes, qu'il n'est pas obligé d'uriner deux fois dans la nuit. Bien mieux, il n'émet pas une goutte d'urine et ce fait permet de préciser le début de l'anurie survenue quelques heures seulement après l'ingestion du médicament. Le lendemain, l'anurie est complète et son inquiétude s'accroît d'autant. Le malade est examiné le 2 juillet 1930 et outre ce fait indéniable d'anurie complète, on n'observe aucun autre signe inquiétant. La tension artérielle est de 13/8. Le cœur est normal, on constate seulement un clangor du deuxième temps et qui existait auparavant, aucune trace d'œdème. L'urine sanguine est de 0 gr. 60 à ce moment; on se demandait, en présence de l'agitation vraiment excessive du malade, s'il n'y avait pas une certaine exagération de sa part et ce n'est que le lendemain, voyant la persistance de l'anurie, que le médecin devient réellement inquiet. On fait mettre des ventouses scarifiées sur la région rénale et on pratique une saignée de 300 grammes. L'urée sanguine avait augmenté encore et 24 heures après elle était de 0 gr. 80. On rechercha la possibilité d'une néphrite à frigore et à la fin on conclut tout simplement à la possibilité de l'intoxication par l'algocratine, il est juste de dire qu'à cette époque personne ne pensa aux accidents anaphylactiques. Le 6 juillet, les urines commencèrent

à apparaître, 50 cmc. dans les 24 heures d'abord, puis 200, puis 800, 1 l. 1/2 et 2 litres pendant plusieurs jours. Nous n'avons pas pu retrouver les examens d'urée qui furent faits à l'époque, mais nous avons le souvenir précis de l'inquiétude très grande qui nous prit de voir la persistance de très grands taux d'urée sanguine alors que la diurèse était rétablie et que les urines sont restées pendant plusieurs jours au-dessus de 2 litres par vingt-quatre heures. La guérison fut totale, un nouvel examen de l'urine sanguine pratiqué huit jours après montra une quantité normale. »

Il ne s'agissait évidemment pas d'intoxication. La guérison fut complète, sans séquelles, le malade examiné un an après présenta un taux normal d'urée et n'eut plus jamais d'albumine dans les urines. De plus, le même sujet avait fait antérieurement des accidents graves à la suite d'absorption d'un cachet de pyramidon. Au même titre, certaines albuminuries, au cours de la chimiothérapie, ne semblent être que l'expression d'une sensibilisation du rein.

Ainsi dans l'observation de Dumarret, Lebœuf, Molard et Pavie, sur une néphrite anaphylactique aux injections d'or.

M. H..., 25 ans, reçoit trois injections de sanocrysine. Après la troisième injection de 0 gr. 15 les urines présentent un discret d'albumine, on suspend le traitement pendant toute une semaine, les urines redeviennent normales, on recommence les injections, on s'élève progressivement jusqu'à la quantité totale de 0 gr. 20, aucun accident ne se produit à nouveau. Plusieurs

albuminuries fugaces s'accompagnant d'érythème ou d'arthralgies seraient de même nature.

La présomption peut être également forte pour les sujets présentant des troubles organiques divers que l'on observe communément au cours des manifestations sériques : urticaire, arthralgies, troubles intestinaux divers, œdèmes, fièvre, etc., ce sont autant d'intolérances organiques, rénales, cutanées, articulaires, intestinales.

Eclairé par l'étude des manifestations cutanées, on retrouve au cours de ces néphrites les mêmes critères.

1^o Il est préférable de les désigner sous le nom d'intolérances rénales, car ces accidents peuvent survenir aussi bien à la suite de la première injection qu'après des injections répétées. C'est souvent après une dose infinitésimale, inoffensive, que l'on voit apparaître ces manifestations rénales. Malgré les caractères alarmants, telle une azotémie élevée, en quelques jours les phénomènes rétrocedent. L'albumine disparaît, l'azotémie persiste pendant quelque temps, comme le fait constater Kohen.

Mais en définitive, il ne persiste aucune séquelle, il y a résolution complète, toutes les épreuves du fonctionnement rénal ne décèlent aucune tare.

« Ces caractères: l'évolution par poussées, comme celles des accidents sériques, suffit à bien individualiser ces néphrites anaphylactiques et à les distinguer des néphrites infectieuses qui seraient plus précoces, plus graves, plus durables ».

Donc, caractère particulièrement fluxionnaire comme

tous les accidents d'intolérance : urticaire, asthme.

Il importe également de savoir reconnaître une intolérance rénale pure, c'est-à-dire sans aucune autre manifestation de sensibilisation cutanée. Une malade de Cottet faisait une albuminurie, après absorption d'aspirine. A l'occasion d'un épisode grippal, ayant pris 1 gr. d'aspirine elle présenta une légère poussée de néphrite avec diminution du volume des urines, albuminurie, hématurie microscopique. Dans tous ces cas, ce sont encore les circonstances étiologiques, le terrain sur lequel apparaissent les accidents, l'évolution, qui permettront de poser le diagnostic d'intolérance rénale, en présence d'un tableau de néphrite aiguë.

Il faut donc, parmi les manifestations viscérales de l'anaphylaxie, faire une place aux accidents rénaux survenant à la suite de l'introduction dans l'organisme, aussi bien d'albumines hétérogènes que de substances cristalloïdes.

« Leur bénignité semble absolue, leur guérison rapide comme celle de tout accident sérique et l'on peut sans inconvénient s'en tenir à un traitement symptomatique réduit. »

Manifestations digestives.

Les troubles digestifs sont très fréquents : l'état nauséeux, les vomissements, les douleurs abdominales sous forme de coliques, les diarrhées, sont chez certains sujets de constatation courante à la suite d'administration de médicaments : arsenic, mercure, or, etc...

Tantôt la symptomatologie digestive précède un symptôme plus marqué d'intolérance, tel l'état nauséeux quelques secondes avant la crise ; elle peut accompagner un érythème ou une érythrodermie, tantôt la symptomatologie est pure et rappelle une affection organique du tube digestif. Des syndromes dysphagiques, œsophagiens et rectaux ont été signalés. Nous avons eu l'occasion d'observer, au dispensaire Fracastor, un syndrome intestinal secondaire à un traitement bismuthique.

OBSERVATION. — M. Y., 43 ans. En septembre 1928, à la suite d'une hémiplegie transitoire gauche, simple héli-parésie, un Bordet-Wassermann est pratiqué : ++++. Dans les antécédents, aucun stigmate de syphilis ; le sujet nie toute spécificité et d'ailleurs l'examen général ne fournit aucun renseignement, sauf une légère leucoplasie commissurale gauche.

Traité régulièrement au novar et au bismuth qu'il supporte parfaitement bien, il ne présente plus aucun signe de syphilis nerveuse. Mais depuis 1928, le Bordet-Wassermann est irréductible.

Le 23 août 1932, le malade est mis au Quinby ; dès les premières piqûres, il présente des troubles intestinaux qu'il n'avait jamais ressentis auparavant et qu'il attribue à une simple coïncidence ; mais après la troisième piqûre, exactement cinq minutes après, il éprouve des coliques sèches, sans diarrhée, avec sueurs profuses, un état nauséeux avec barre épigastrique ; tous ces troubles durent de deux à trois heures

et disparaissent spontanément. Pendant l'intervalle, le malade ne présente aucune douleur et l'appétit est conservé. Une quatrième piqûre est pratiquée et l'on constate le même tableau clinique.

Manifestations pulmonaires.

ASTHME MÉDICAMENTEUX.

Des crises d'asthme se voient fréquemment chez des sujets traités par l'arsénothérapie. Un grand nombre de crises d'asthme d'origine médicamenteuse ont été signalées.

Nous nous excusons de citer une observation, qui, si elle ne se rapporte pas à un accident proprement dit de la chimiothérapie, a le mérite de démontrer les réactions d'intolérance à la fois cutanée et pulmonaire pouvant survenir dans certaines circonstances. Un médecin, qui faisait à des malades de nombreuses injections d'arsphénamine, présentait un eczéma des mains et de la face. Chaque fois qu'il ouvrait une ampoule, il éprouvait une oppression avec constriction thoracique et toux, donc une véritable crise d'asthme légère. Des cuti-réactions avec une solution à 2 % d'arsphémamine furent positives. On fit un traitement de désensibilisation, en faisant absorber une solution faible d'arsphénamine ; les cuti-réactions demeurèrent positives. Tous les symptômes morbides disparurent, à partir du moment où ce médecin s'abstint de préparer les solutions d'arsphénamines lui-

même et où il mit des gants pour pratiquer les injections.

Babalian rapporte une observation concernant une malade qui avait une sensibilité extrême au 914. Deux cgr. sous-cutanés déterminaient une crise nitroïde ; la simple inhalation du produit provoquait des crises d'asthme.

Signalons un cas tout à fait intéressant : alors que l'aspirine, prise à dose tractionnée, semble calmer certains asthmatiques, chez un malade, au contraire, le moindre cachet d'aspirine déclenche aussitôt une crise d'asthme.

Qu'un pareil symptôme figure parmi les manifestations communes de la chimiothérapie n'est pas pour nous étonner ; il confirme nos idées sur le rôle essentiel du terrain, sur le rôle secondaire du réactogène, en l'occurrence le médicament provocateur de la crise d'asthme.

Manifestations hépatiques.

LES ICTÈRES THÉRAPEUTIQUES.

Dans un rapport à l'Académie de médecine (le 24 mai 1927), Tzanck attire l'attention sur la possibilité d'une intolérance hépatique expliquant certains ictères des arsenobenzènes.

Ces ictères ne dépendant pas de la dose, et apparaissant comme une entité primitive, peuvent se produire, chez un même sujet, pour d'autres causes, telles

que les sels d'or, les injections de sérum, le bismuth lui-même.

Ces ictères ne sont dus ni à la maladie, ni aux produits chimiques, mais au sujet, et ils sont bien différents des ictères toxiques portant, par la date de leur apparition, par le cortège des signes qui les accompagnent, le masque de l'agent nocif : tel l'ictère grave survenant après une dose toxique de phosphore.

Certes, l'ictère n'entre pas dans les symptômes habituels des accidents de la sensibilisation.

Gate avait signalé que les maladies de sensibilisation sont loin de laisser le foie indifférent : Croizat avait décrit dans le foie des lapins, présentant une maladie sérique chronique, des lésions hépatiques discrètes. On connaît cliniquement quelques observations de crises nitritoïdes accompagnées d'ictères plus ou moins passagers. Chabrol et Khoury rapportent l'observation d'un syphilitique qui, le lendemain d'une crise nitritoïde, présentait un ictère. Un malade d'Abitboul fit également une crise nitritoïde à la suite de 0 gr 45 de novar. Vingt-quatre heures après apparut l'ictère. En somme, il nous paraît très vraisemblable que certains ictères précoces sont des ictères de sensibilisation novarsenobenzolique ou à tout autre réactogène médicamenteux.

Ainsi, dans l'observation de Milian : « Une jeune femme fit, avec une dose de 0 gr. 30 de novar, un érythème suivi d'ictère qui dura trois semaines. Un an plus tard, une injection de 0 gr. 15 détermine un érythème mais sans ictère.

De tels faits prouvent surabondamment que les accidents surviennent, non au hasard d'après une faute de technique ou, à cause d'un produit médicamenteux altéré, mais du fait de la constitution de l'individu.

C. — Accidents dépendant de la maladie

Nous avons, avec intention, négligé les accidents survenant au cours de la chimiothérapie et qui ont un aspect bien particulier. Ils dépendent essentiellement de la maladie que l'on traite. Au point de vue syphilitique, c'est la réaction d'Herxheimer ; quelle que soit la divergence d'explications, elle est attribuée de façon générale au conflit entre le tréponème et la médication anti-syphilitique. Sous l'action du traitement qui agit comme un coup de fouet, il se produit une réaction inflammatoire des lésions syphilitiques. Cette réaction se manifeste surtout pour les éruptions secondaires. Néanmoins, dans la syphilis, on peut voir survenir, sous l'action du traitement, un chancre redux, c'est-à-dire réapparition du chancre là où il siégeait antérieurement. Pour les manifestations secondaires, dans les cas de roséoles, on voit, sous l'action d'une injection de novar, en même temps qu'apparaît une réaction fébrile, les éléments devenir plus grands, plus rouges, plus visibles. Mais il s'agit d'une réaction éphémère et bientôt, en continuant le traitement, les éléments s'effacent et disparaissent. Donc réaction au niveau des éléments, d'une éruption déjà existante ; dans ces cas, la réaction d'Herxheimer est des plus

nette. C'est d'ailleurs pour éviter une telle réaction que l'on pratique trois piqûres de cyanure de mercure intraveineux quotidiennes, avant d'injecter du novar, dans les cas de syphilis secondaires. Mais il existe des observations intéressantes, où, sans qu'il y ait une éruption, sous l'action du traitement, on voit se produire une efflorescence d'éléments secondaires. Il y a réveil d'une éruption latente. Et dans ces cas-là, la roséole peut atteindre le visage, siège tout à fait anormal. Nous citerons une observation intéressante de réaction d'Herxheimer.

OBSERVATION. — L..., âgée de 33 ans, infirmière, se présente comme donneuse au centre de transfusion de l'hôpital Saint-Antoine, en novembre 1931. Du groupe 4, la prise de sang revient HO HO. Elle nie tout antécédent. L'examen général ne fournit aucun signe de spécificité : nouvelle prise de sang HO HO. L'on pratique quatre piqûres de quinby, la malade ne les supporte pas : douleur locale violente et gingivite. De son propre gré, elle arrête tout traitement, ne croyant absolument pas avoir contracté la syphilis. Mais une nouvelle prise de sang, ayant été faite dans un autre service, deux mois après, avec B.-W. + + + +, elle revient nous voir. Mise au cyanure, dès la troisième piqûre, apparition de syphilis secondaire papulo-squameuse sur tout le corps. Eléments au niveau de la paume des mains, plaques muqueuses sur l'amygdale. Des injections de novar étant instituées font régresser ce véritable réveil d'une spécificité latente.

La réaction d'Herxheimer expliquerait pour certains auteurs les accidents hépatiques (ictère précoce) qui seraient syphilitiques, de même que les accidents nerveux.

Signalons les réactivations sérologiques bien étudiées par Milian dans son livre sur le biotropisme, l'intérêt clinique en est indiscutable.

Un malade se présentait à la clinique du soir de Saint-Antoine ; il aurait eu un chancre quelques mois auparavant dont il ne connaît pas la nature ; sans ultra, sans prise de sang, un médecin lui fit huit piqûres intra-musculaires. L'examen général ne fournit aucun renseignement ; il ne persiste aucune cicatrice, aucune adénopathie. La prise de sang à Saint-Antoine revient H8 H8. On procède à trois injections intra-veineuses de novar, à deux jours d'intervalle, dans un but de réactivation. Huit jours après la dernière piqûre, la prise de sang est HO HO. Le malade est mis au traitement.

Le même problème se pose pour la tuberculose, sous l'action de la chrysothérapie l'on voit parfois une poussée évolutive se dessiner, ou apparaît un abcès froid, ou un autre accident de nature tuberculeuse. Donc, peuvent survenir des réactions focales (au niveau des lésions pulmonaires ou du lupus) ou des accidents métastatiques, tels que l'apparition d'une tumeur blanche ou de tuberculides chez les tuberculeux pulmonaires.

Dans le rhumatisme chronique, l'or donne également des réactions focales, articulaires intenses. Il est intéressant, comme l'ont fait remarquer Coste, Forestier,

Bourdon, de voir qu'un même produit aurique donne des accidents qui varient selon la maladie traitée. Ainsi les réactions à l'or sont différentes chez le tuberculeux pulmonaire, chez le lupique, chez le rhumatisant chronique. Nous voyons en dermatologie, se manifester parfois une grande sensibilité ; en cas de lupus érythémateux, les injections d'or peuvent donner lieu à des exacerbations locales très vives.

Même réaction possible, même aggravation, lorsqu'on traite une mycose cutanée avec l'iode ; la continuation du traitement détermine l'amendement de la réaction et la guérison.

D. — Discussion sur la nature de ces accidents.

C'est volontairement que nous avons décrit tous ces accidents les uns après les autres avec l'intention de signaler leur polymorphisme et de montrer qu'il s'agit bien d'accidents communs aux produits les plus divers.

Le produit chimique employé intervient dans leur genèse comme agent provocateur. Rien dans sa constitution physique ou chimique ne les explique (c'est la définition du réactogène de Tzanck); il ne s'agit pas d'accidents toxiques.

Prenons un exemple : le novar : 1° Peut-on parler d'intoxication lorsqu'une dose minime telle que 0 gr. 10 de novar détermine un érythème ou un autre accident (crise nitritoïde, par exemple), alors que la plupart des sujets supportent des doses dix fois plus fortes, sans le moindre ennui ? Les effets produits ne sont pas proportionnels à la dose, la nocivité de celle-ci est toute individuelle.

2° Qu'y a-t-il de caractéristique dans les accidents déterminés par les arsenobenzènes ? Aucun caractère clinique spécifique. Nous avons à plusieurs reprises montré que les mêmes accidents peuvent se

voir pour des substances différentes : bismuth, or, etc...

3^o On ne peut sûrement pas incriminer uniquement la toxicité du novar dans les accidents qu'il détermine, lorsque l'on pense que des accidents aussi graves peuvent survenir chez certains sujets, à la suite de médicaments strictement inoffensifs et même à la suite de substances non toxiques tels que certains aliments : moules, fraises, charcuterie, etc.. , l'intolérance est indiscutable dans tous ces cas.

Nous remettrons en valeur cette notion d'intoxication, en étudiant les accidents toxiques, propres à l'arsenic.

Quelle est donc la pathogénie de ces accidents communs de la chimiothérapie ?

Le biotropisme de Milian, dont nous avons exposé les grandes lignes, explique certains d'entre eux. En effet, il est des cas indiscutables de biotropisme. Tous les accidents que nous avons décrits dans le chapitre précédent (C), toutes ces réactivations sous l'action du traitement, comme l'aggravation des signes de syphilis cutanée ou viscérale à la suite d'une injection de novar, et l'amélioration et la guérison, par continuation du traitement, sont nettement du biotropisme.

Du biotropisme, en quelque sorte spécifique, direct ; réveil d'un microbisme latent, tréponème, bacilles de Koch, sous l'action de la chimiothérapie dans le but de les combattre. Sont également biotropiques les cas de reviviscence de maladies antérieures sous l'action du traitement : poussée de furonculose, crise de paludisme, etc.,.

Les autres accidents cutanés : zona, herpès, eczéma-tide, lichen plan, considérés par Milian comme du biotropisme, peuvent être discutés. Pour Sézary, il s'agit de coïncidences, pour Nicolle, de virus de sortie.

Mais nous voulons surtout étudier la pathogénie des érythèmes médicamenteux que Milian étiquette : biotropiques.

Ces érythèmes, pour cet auteur, sont infectieux. Les étudiant au cours du novar, il a basé sa théorie sur les faits suivants :

1° L'épidémicité des accidents, considérée auparavant comme une des preuves de la toxicité, est au contraire, pour Milian, en faveur du biotropisme. Les microbes, une fois leur virulence exaltée, deviendront pathogènes et contagieux et ceci expliquerait les accidents en série.

« J'ai eu l'occasion, dit-il, à l'hôpital Saint-Louis, de prendre le lot qui était refusé comme toxique et générateur d'érythème par un de nos collègues pour l'injecter à mes malades, convaincu par avance qu'il ne s'agissait pas de lot toxique, puisqu'à mon avis il s'agissait simplement d'érythème biotrope. J'attendis, pour me servir de ce médicament, deux ou trois mois, de manière à laisser se modifier le génie épidémique. Or, j'injectai ce lot suspect à une quinzaine de mes malades et aucun d'eux ne fit d'érythème scarlatiniforme ; ceci me montrait bien qu'il ne s'agissait nullement d'un produit toxique mais simplement des phénomènes biotropiques qui font l'objet de ce livre. »

Mais si cette notion d'épidémicité cherche à expli-

quer les érythèmes, elle n'est nullement valable pour la crise nitritoïde, survenant également par épidémie, par série, comme dans les observations de Lacapère, Lacage, etc... Or, on ne peut rendre un germe, même inconnu, responsable de ce genre d'accidents.

2° Plus impressionnants sont certains arguments cliniques. Les érythèmes rubéoliformes seraient des rubéoles, les érythèmes morbilliformes des rougeoles, les érythèmes scarlatiniformes des scarlatines.

En effet Milian, en discutant les érythèmes rubéoliques, insiste sur le fait qu'il ne s'agit pas d'une coïncidence, puisque seuls les sujets traités par le 914 faisaient ces éruptions ; les autres malades restant indemnes, à l'abri de leur immunité d'adultes. Et ces érythèmes peuvent se produire aussi bien par le 606 intraveineux que par le tréparsol par la bouche. Ces érythèmes, conclut-il, éveillés par la médication arsenicale sont donc des maladies infectieuses.

D'où la notion de l'érythème biotropique. Avec une incubation fixe, c'est l'érythème du neuvième jour. Il s'accompagne d'une angine érythémateuse et, par ailleurs, le développement épidémique, le cortège de signes rappelant une symptomatologie qui évoque les maladies éruptives : rubéole, rougeole, scarlatine.

Comme cas de contamination, de tous ces érythèmes, Milian et Garnier (dans sa thèse) ne signalent qu'un cas de rougeole chez un nourrisson couché dans le voisinage d'une femme ayant un érythème morbilliforme, à la suite d'une piqûre de 914.

Il est incontestable que la ressemblance entre ces

érythèmes médicamenteux et les maladies éruptives est parfois impressionnante ; ceci explique de nombreuses erreurs de diagnostic et le nombre de malades dirigés à l'hôpital Claude Bernard à la suite d'un érythème morbilliforme ou scarlatiniforme survenu au cours d'un traitement arsenical, mercuriel, balsamique ou tout autre.

Mais s'il y a ressemblance, nous ne croyons pas qu'il y ait identité. Certes, l'incubation est fixe dans quelques cas, mais cette incubation de neuf jours ne peut expliquer les incubations si inégales des maladies éruptives : scarlatine deux à trois jours, rougeole douze à quatorze jours.

De plus, il est fréquent de constater ces érythèmes (ainsi que le signale déjà Boutelier) survenir quelques heures après la piqûre, dès la première injection. Erythèmes parfois fugaces, durant quelques heures.

Et même les signes infectieux peuvent faire complètement défaut. Il est vrai, pourrait-on dire, qu'il existe des rougeoles frustes, des scarlatinettes avec un minimum de signes généraux. Mais inversement, on ne peut comprendre la distinction que fait Garnier dans sa thèse entre les signes généraux d'infection : (fièvre, nausées, vomissements) et ceux d'intolérance.

« Cette température, dit-il, se distingue de la réaction fébrile qui peut suivre toute injection de 914, d'abord parce qu'elle est plus tardive que la réaction fébrile d'intolérance. Il peut exister dans certains cas des vomissements mais qui apparaissent le lendemain

de l'injection, ce ne sont alors qu'un des éléments du syndrome infectieux et se distinguent donc des vomissements de l'intolérance ».

Ainsi, dans sa thèse, Garnier décrit un érythème du neuvième jour avec les signes infectieux déjà mentionnés, avec, en plus, angine, adénopathie, albuminurie. Quant à l'éruption c'est un « exanthème qui se modifie parfois au cours de son évolution, de morbilliforme pur qu'il était au début, il prend peu à peu le type mixte scarlatiniforme et morbilliforme, réalise l'aspect classique de la rubéole ». Mais pourquoi considérer ensuite les érythèmes scarlatiniformes, c'est-à-dire des scarlatines, des rougeoles, comme des formes cliniques de cet érythème du neuvième jour ?

Tout récemment, à la Société Médicale des Hôpitaux, à propos d'un cas de scarlatine biotropique, scarlatine indiscutable cliniquement, après injection de sels d'or, rapporté par Codvelle et R. Sohler, Coste dit : « Autant il semble légitime d'invoquer le biotropisme lorsqu'un traitement arsenical déclenche une furonculose, un zona, etc... et d'étendre le champ du biotropisme à de nombreux cas d'association entre un traitement actif, ou une perturbation quelconque de l'organisme, morbide ou non, et une maladie infectieuse définie, autant il peut être abusif d'appeler scarlatine, rougeole, rubéole des éruptions qui rappellent plus ou moins ces maladies ». En effet ces éruptions si irrégulières, à caractère mixte, avec une évolution très variable sans le cycle évolutif particulier aux maladies éruptives ne peuvent pas être considérées comme des scarlatines,

rougeoles, etc... Ces éruptions ne sont pas contagieuses.

On ne peut pas nier la possibilité de scarlatine ou de rougeoles biotropiques, mais elles sont exceptionnelles ; quant aux épreuves de Schultz-Charlton, elles sont loin de posséder la valeur qu'on a voulu leur attribuer ; en présence d'un érythème scarlatiniforme, elles ne peuvent ni écarter, ni confirmer un diagnostic de scarlatine.

Et ensuite, comment expliquer la reproduction possible de l'érythème sous l'influence d'une nouvelle injection ?

Ainsi dans l'observation suivante de Milian : « Mme D... reçoit, le 6 mars 1911, 0 gr. 30 de salvarsan, cette injection est bien supportée, sans troubles notables. Le 10 mars, il lui est donc injecté 0 gr. 40 ; elle se plaint de démangeaisons et présente une éruption très légère de plaques érythémateuses. La troisième injection fut, pour cette raison, remise à quatorze jours, mais portée cependant à 0 gr. 50 de salvarsan. Cette injection pratiquée le 24 mars détermina une éruption scarlatiniforme intense accompagnée de vomissements, fièvre élevée, céphalée, douleurs articulaires qui nécessitèrent l'arrêt du traitement. Revoyant la malade le 1^{er} décembre 1912, Milian essaie chez elle une dose de 0 gr. 30 de néo-salvarsan pour voir si la tolérance est meilleure. Un érythème se déclara, accompagné de phénomènes généraux. La durée de l'accident fut de cinq jours. »

Milian pense qu'il s'agit de malades qui ont une

immunité instable et conseille d'attendre une huitaine de jours pour permettre aux malades de recouvrer leur immunité ! Or, sa malade, présenta un érythème dix-huit mois après le premier accident.

Tzanck, dans une observation, que nous reproduisons *in extenso* avec toutes les discussions qu'elle a soulevées, montre, chez un même malade, l'apparition consécutive d'éruptions morbiliformes, scarlatini-formes, eczémateuses. Peut-on incriminer autant de germes infectieux ?

La nature infectieuse de ces érythèmes ne s'impose donc pas. Nous croyons avec Tzanck qu'il s'agit de réaction cutanée d'intolérance. Besnier ne disait-il pas déjà : « Ce n'est pas le médicament, c'est le malade qui fait son éruption ». Milian lui-même écrit : « Les accidents surviennent toujours chez les mêmes individus, tandis que les autres sont perpétuellement indemnes ».

De plus, chez un même malade, ainsi que nous l'avons observé à plus d'une reprise, des produits différents peuvent donner les mêmes accidents. Il existe des poly-intolérants sur lesquels Gougerot insiste.

L'observation suivante est typique :

OBSERVATION. — M. R..., 35 ans (en février 1929), accident primitif avec ultra positif on pratique le 11 février 1929, le matin, une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de novar, le soir même, une injection de 0 gr. 45. Le lendemain le malade présente, avec une poussée fébrile, une éruption sur le tronc d'aspect

scarlatiniforme, de la diarrhée et une angine rouge. Le novar est arrêté et l'on pratique des injections intramusculaires de sulfar. Les injections sont bien supportées, pas de malaise, ni nausées, ni température, mais le lendemain des injections, un urticaire généralisé, très prurigineux tourmente le malade. Au cours d'une seconde série de sulfar, le malade ne présente plus d'urticaire mais des petites plaques érythémateuses sur les avant-bras et le sulfar détermine maintenant, dix minutes après les piqûres, un état nauséux. Le 15 janvier 1930, le malade est mis au quinby, après quelques piqûres de quinby, un examen d'urine décèle deux grammes d'albumine au tube d'Esbach et l'urée dans le sang est de 0 gr. 60 ; cette note rénale est passagère ; pendant un mois, il persiste quelques traces d'albumine ; au bout de trois mois, l'urée devient normale et l'urine ne contient plus d'albumine. Le malade supporte pendant deux ans (de 1930 au début de 1932), des séries de quinby, d'arquéritol, d'acétylausan, muthanol sans le moindre incident. Il se présente le 15 avril 1932 au dispensaire Fracastor. B.-W. négatif, rien dans les urines, on le met au quinby. A la troisième piqûre de quinby, quelques minutes après, il éprouve une constriction thoracique très pénible avec angoisse, rougeur de la face, pouls très rapide, en somme une véritable crise nitritoïde, d'ailleurs rapidement jugulée par l'adrénaline. Le malade est mis au bivatol qu'il supporte parfaitement.

Il s'agit donc bien d'un poly-intolérant qui fit un érythème au moment du novar, et aussi bien des mani-

festations rénales que des troubles de l'appareil régulateur au moment du quinby.

Des accidents cutanés peuvent se voir pour des aliments, aussi bien urticaire qu'érythème scarlatiniformes, morbilliformes et leur nature sensibilisatrice est indiscutable.

Les érythrodermies, que nous avons déjà étudiées et dont nous avons discuté la pathogénie, semblent dans certains cas être des réactions d'intolérance, car elles peuvent survenir après une seule injection ; elles peuvent apparaître pour des produits différents : bismuth, or, novar, mercure, etc...

Les intradermo positives que Milian et Garnier ont trouvées dans 100 % des cas ne militent-elles pas plus en faveur des troubles de la sensibilité qu'en faveur de l'accident toxique comme le veulent ces auteurs ?

Et l'observation de Tzanck n'est-elle pas probante : « Erythrodermie survenant après éruption morbilliforme et scarlatiniforme ?

Le rôle du terrain est donc important dans tous ces accidents ; le biotropisme n'explique que les accidents bien définis.

D'ailleurs, pour Tzanck, le biotropisme lui-même est surtout une intolérance du microbe qui réagit comme l'organisme humain.

Néanmoins, la notion classique du tempérament mérite une très grande part dans la genèse de tous ces accidents de la chimiothérapie, de tous ces accidents

communs que nous avons volontairement étudiés dans un chapitre d'ensemble.

Observation de Tzanek

ERYTHRODERMIE ARSENOBENZOLIQUE.

Intoxication, biotropisme, intolérance.

Il s'agit d'un malade âgé de 53 ans qui se présente à nous avec une dermite eczémateuse du dos, des mains, rappelant à peu de choses près, un eczéma ou dermite artificielle des blanchisseuses. Cet eczéma se poursuit sur les avant-bras, la région deltoïdienne, sur le tronc, l'abdomen, le dos et la nuque, il revêt l'aspect d'une érythrodermie exfoliante.

L'éruption est survenue à la suite d'un traitement au novarsénobenzol, pratiqué en février de cette année pour des syphilitides tertiaires de la région temporale, actuellement cicatrisées. Tout l'intérêt de cette observation réside dans l'interprétation de cet accident cutané.

Le 18 février 1930, le malade a reçu une première injection de novar de 0 gr. 15 qui a été parfaitement tolérée; 0,30 le 21 février et 0,45 le 25. Vers le dixième jour après le début du traitement, le malade présente un érythème légèrement prurigineux, siégeant sur le thorax, sous forme de petites taches disséminées. Une légère élévation de la température, une rougeur discrète de la gorge nous font penser à la possibilité d'une réaction biotrope et le traitement n'est pas interrompu. Le malade reçoit 0,60 de novar le 28 février 1930. L'injection est bien tolérée, mais l'éruption, sans s'accroître, change progressivement de caractère : les taches disséminées confluent en placards scarlatiniformes, et le prurit s'accroît. Le malade, qui suivait la consultation de l'Hôpital Saint-Antoine, ne nous est pas montré à partir de ce moment, et le traitement est poursuivi à la dose de 0,75 par semaine jusqu'à un total atteignant 5 gr.

J'avoue même que je n'aurais jamais osé poursuivre un pareil traitement en présence de cette érythrodermie. Or, le traitement a été supporté très facilement et je n'ai revu le malade que le 6 mai, lorsque le malade, après une interruption de trois semaines, revint pour une nouvelle série. Une première piqûre de 0,15 de novar avait même été effectuée lorsque le malade me fut présenté. Ce fut alors que je constatai la transformation de son érythrodermie en dermite eczémateuse au niveau des deux poignets.

Ces accidents cutanés ne pouvaient évidemment plus être rapportés au biotropisme comme je l'avais pensé en présence de la première manifestation cutanée; on ne pouvait guère invoquer une série d'exaltations successives des germes de la rougeole d'abord, puis de la scarlatine, et enfin d'une pyococcie eczématiforme.

Mais l'hypothèse d'une intoxication n'était pas plus satisfaisante puisque les accidents qui étaient apparus au début du traitement n'avaient pas été aggravés par des doses progressives et que, de plus, l'éruption s'était quelque peu atténuée vers la fin du traitement. Contre l'intoxication, on peut encore invoquer l'absence de toute autre atteinte organique et aussi l'absence d'accidents comparables sur d'autres malades ayant reçu des injections avec la même série de médicaments.

Il semble bien que dans ce cas au moins, les deux hypothèses que l'on invoque le plus couramment, pour expliquer les accidents des arsénobenzènes, ne sont ni l'une ni l'autre acceptables. Depuis quelques années, on se plaint en effet à enfermer dans un véritable dilemme l'explication de pareils accidents. De deux choses l'une : ces accidents ne sauraient être que toxiques ou biotropiques. Le dilemme n'est qu'une forme de notre raisonnement et la nature se soucie peu de celui-ci. Ces deux hypothèses ne sont pas les seules possibles et il se peut fort bien qu'il y en ait une que nous ne soupçonnions guère et qui soit la vraie. Si, pour ma part, je me per-

mets d'insister sur le rôle possible de l'intolérance, c'est en raison du facteur individuel, trop souvent négligé dans l'interprétation des accidents consécutifs aux arsénobenzols. Ce point de vue n'est pas exclusivement théorique, il entraîne avec lui des conséquences d'ordre pratique de la plus haute importance. En effet, les *intoxications* relèvent du médicament qui se comporte comme un poison, et l'on conçoit tout l'intérêt de la surveillance des médicaments fournis par le commerce. Le *biotropisme* relève de l'exaltation microbienne qui souvent n'est que momentanée et qui implique la poursuite régulière du traitement. Mais des accidents peuvent aussi être observés avec des médicaments absolument anodins pour la plupart des sujets et qui, d'autre part, ne relèvent point d'exaltation microbienne; ils tiennent alors à l'individu lui-même, ce sont des *intolérances* tenant au terrain; ils sont susceptibles de devenir identiques à eux-mêmes pour les causes les plus diverses (novar, sérum, or, etc...); souvent, ils se poursuivent comme une maladie essentielle, alors que l'usage du médicament est interrompu, etc... Ces accidents peuvent se présenter sous des aspects cliniques très différents selon les individus alors qu'ils ont en réalité une même signification.

Dans l'observation que nous rapportons, l'hypothèse d'une intolérance explique parfaitement la succession des accidents observés. Les trois manifestations : roséolique, scarlatiniforme, puis eczémateuse, sont des manifestations très communes de l'intolérance; c'est ainsi que pour le copahu, on observe communément la première de ces réactions, dans l'hydragyrie, la seconde, et enfin on s'accorde de plus en plus à voir des intolérances dans les dermites professionnelles.

Ce sont trois types voisins d'intolérance que notre malade a présentés successivement au cours du traitement arsénobenzolique.

Un point de détail mérite d'être signalé. Nous avons pra-

tiqué une cuti au novarsénobenzol et celle-ci est restée négative. Notons que cette réaction a été effectuée en cours du traitement au novarsénobenzol. Nous nous demandons si une injection intraveineuse ne peut pas jouer un rôle désensibilisant par rapport à la cuti pratiquée le lendemain, et ce fait pourrait en quelque sorte expliquer les réactions, tantôt positives, tantôt négatives, observées dans des cas de cet ordre. Il ne faut pas oublier qu'un même agent peut déterminer tantôt la sensibilisation, tantôt la désensibilisation, ceci est commun en matière d'intolérance comme en matière d'anaphylaxie qui ne constitue d'ailleurs qu'un cas particulier d'intolérance.

Tests.

Quant aux tests, démontrant le rôle de la sensibilisation, ils sont très discutés. Différents auteurs ont des opinions contraires, aucune épreuve n'est probante. Les cuti-réactions ne semblent avoir qu'une valeur relative, elles se montrent positives dans des cas limités (érythrodermie).

La réaction de Prausnitz-Kustner appliquée à plusieurs malades est restée sans réponse.

Quant à l'anaphylaxie passive, elle est plus discutée : Raymond et Lacroix avaient pu la réaliser, comme le prouve leur rapport à la Société Médicale des Hôpitaux.

En 1921, Tzanck détermine un choc passif chez le cobaye, par injections intracardiaques de sérum d'intolérant et d'arsénobenzènes : après une injection de 1 centimètre cube de sérum d'intolérant et 1 cgr. de sulfar, et au bout de trois minutes survient une crise

comparable aux phénomènes d'anaphylaxie passive.

L'année suivante, Flandin et Tzanck déterminent une crise d'anaphylaxie active chez le cobaye avec les arsénobenzènes : injection dans le cœur d'un cobaye de 2 cgr. de sulfar, trois jours après, une dose vingt fois moins forte détermine une crise d'anaphylaxie manifeste. La crise est à la fois brutale et bénigne, l'animal ne meurt jamais. Le délai nécessaire pour obtenir l'état anaphylactique est plus court que dans l'anaphylaxie sérique. Plus récemment, Gaté, Thiers, Charpy, Guilleret présentèrent à la Réunion Dermatologique de Lyon un cas de dermite érythémato-squameuse et vésiculeuse, d'origine arsénobenzolique, avec atteinte marquée de l'état général. Voulant vérifier si l'intoxication, apparemment en cause, ne s'accompagnait pas d'un certain degré de sensibilisation du malade aux médicaments, ces auteurs entreprirent la recherche des différents tests biologiques.

Ils obtinrent une cuti et une intradermo-réaction nettement positives avec une solution de novar à 1 %. De plus, ils purent provoquer chez les cobayes un choc anaphylactique des plus typiques, en leur faisant successivement par la voie intracardiaque une première injection de sérum du malade, suivie vingt minutes après d'une autre injection d'une solution de novar à 0,50 % (dans un sérum physiologique), ce qui constitue une preuve incontestable de sensibilisation. Et les auteurs concluent à une origine mixte de l'érythrodermie, relevant à la fois d'une intoxication et d'une sensibilisation spéciale du malade aux médicaments.

On voit donc que la transmission de l'anaphylaxie passive à l'animal est une expérience peut-être inconstante mais réalisable.

Garnier dit n'avoir jamais pu transmettre l'anaphylaxie passive aux cobayes avec les sérums d'érythrodermiques, ni par voie intrapéritonéale, ni par voie intracardiaque.

D'ailleurs, toutes ces preuves de la recherche de la sensibilité individuelle ne sont-elles pas aussi délicates à rechercher, à interpréter, ne sont-elles pas aussi discutables pour les manifestations dont la nature anaphylactique est admise par tous (urticaire, asthme) ?

CHAPITRE V

Accidents propres des substances de la chimiothérapie.

(Intoxications arsenicales).

Il serait présomptueux de vouloir exposer les accidents d'intoxication des différentes substances. Les livres de toxicologie leur consacrent une étude approfondie. Cependant, ayant étudié les accidents communs, les accidents qui dépendent du malade et de la maladie, nous voulons essayer de montrer combien sont différents les accidents ne dépendant que du produit.

Ces intoxications médicamenteuses se voient surtout dans les cas d'empoisonnement criminel ou dans les cas de suicide, il s'agit rarement d'accidents déterminés par un produit administré dans un but thérapeutique.

Néanmoins, depuis qu'Ehrlich a conseillé de frapper fort et vite, la thérapeutique active comporte des risques.

Nous n'étudierons que les accidents toxiques de l'ar-

senic en signalant combien leur nature, leur aspect clinique, l'ordre chronologique d'apparition, leur évolution, diffèrent des accidents antérieurement décrits. C'est l'étude des intoxications arsenicales qui nous fournira les meilleures preuves de cette opposition.

Intoxications arsenicales.

Depuis le moyen âge, l'arsenic a été le poison de choix, l'étude clinique des intoxications arsenicales est donc bien connue des toxicologues.

En thérapeutique, l'acide arsénieux a donné souvent lieu à des accidents d'intoxication : les deux préparations de l'acide arsénieux, destinées à la médication interne, sont : les granules de dioscoride, contenant un milligramme d'acide arsénieux ; la liqueur de Boudin, solution au centième.

L'une des préparations les plus employées dans la médication interne arsenicale, la liqueur de Fowler, est un arsenite de potasse.

L'arseniate de soude est très usité, sous le nom de liqueur de Pearson (1 pour 600).

L'intoxication médicamenteuse est rare, il faut une erreur de dose, une erreur dans la durée de la médication ; des accidents graves ont été signalés, à la suite d'un traitement arsenical progressif trop prolongé, l'arsenic s'accumulant dans l'organisme. Suivant l'expression de Dumarret, Lebœuf, Mollard et Pavie, il s'agit là d'accidents par saturation.

Mais l'intoxication arsenicale, quelle que soit son

origine (intoxication médicamenteuse, criminelle ou alimentaire), est la même chez tous les sujets, suivant la dose absorbée. Pour une dose donnée, les sujets présentent à peu près les mêmes accidents qui permettent de faire le diagnostic d'intoxication arsenicale.

Nous n'insisterons pas sur les quantités d'observations dans lesquelles, à la suite d'intoxication alimentaire, un grand nombre de sujets présentèrent les mêmes symptômes.

Certaines de ces intoxications sont restées célèbres et relatées dans les ouvrages de toxicologie :

Pain arsenié de Saint-Denis.

Bière arsenicale de Manchester.

Vin contenant de l'arsenic, Hyères.

Lait contenant de l'arsenic, Le Havre, etc...

Elles sont devenues actuellement plus rares, cependant, dernièrement, Thorel et Vinzent ont rapporté le cas d'une intoxication collective par l'arsenic, survenue chez des marins ayant absorbé du vin contenant de l'arsenic. Ces faits méritent une étude, car il s'agit là d'une véritable expérimentation permettant de comprendre ce que sont les intoxications arsenicales médicamenteuses.

Dans toutes ces observations, les doses furent élevées, mais ce qui est frappant, ainsi que le soulignent Thorel et Vinzent ; *tous* les malades présentèrent des signes à peu près identiques : prurit, un symptôme primordial *qui ne manqua jamais* fut l'hyper-

keratose palmo-plantaire et de là leur déduction « on peut dire que c'est le signe capital de l'arsenicisme, à forme subaiguë ».

Et suivant les doses, les marins de chaque navire présentèrent à peu près le même tableau.

Il faut donc, en décrivant l'intoxication arsenicale, tenir compte de deux faits ; suivant la dose, l'évolution aiguë, subaiguë, chronique de l'intoxication arsenicale ; et une association de symptômes généraux, cutanés, très variables suivant la forme clinique, avec prédominance de tel ou tel symptôme.

Celles qui nous intéressent ne sont pas les formes suraiguës ou aiguës.

Balthazard décrit la forme suraiguë que présenta l'empoisonnement du condamné à mort Soufflard. (Celui-ci avala, au sortir de la cour d'assises, une certaine quantité d'acide arsenieux).

La mort survint vingt-quatre heures après l'absorption du poison. Les vomissements commencés une demi-heure après l'ingestion de l'acide arsenieux, s'accompagnèrent d'une soif ardente, une sécheresse de la bouche et bientôt de nombreuses évacuations alvines. En même temps, l'empoisonné présentait de la pâleur du visage, des lipothymies, puis de la cyanose de la face, des crampes et l'anurie. La mort survient par syncopes cardiaques. Comme le fait remarquer Balthazard, c'est presque un tableau clinique du choléra, L'empoisonnement brutal de l'organisme évolue sans température.

Dans la forme aiguë, la mort survient en quelques

jours, elle est peut-être la conséquence du trouble des fonctions rénales et hépatiques engendré par le poison.

La mort du Duc de Praslin, le 24 août 1847, en est le type. Il avait absorbé une seule dose du poison, le 18 août vers 5 heures du soir. Les premiers vomissements eurent lieu 5 heures après, vomissements auxquels s'ajoutèrent le lendemain des évacuations involontaires. Les deux jours suivants marquèrent une rémission très nette ; seule persista la faiblesse du pouls et le refroidissement des extrémités. Mais le jour suivant apparaît une oppression extrême, du météorisme du ventre, de l'anurie qui ne firent alors que s'accroître jusqu'à la mort.

Balthazard insiste beaucoup sur la rémission trompeuse qui survient vers le deuxième jour dans cette forme d'intoxication arsenicale.

En tous cas, ces intoxications sont exceptionnellement le fait de la chimiothérapie, il s'agit là surtout d'intoxications criminelles ou suicides.

La forme chronique de l'intoxication, la forme lente, est celle surtout qui peut survenir à la suite d'un traitement prolongé à base d'arsenic.

Dans ce cas, les troubles digestifs sont à peine marqués, on rencontre surtout des accidents cutanés, des accidents nerveux.

ACCIDENTS CUTANÉS DE L'INTOXICATION ARSENICALE.

Une étude très importante avait été faite par Rash, *Contribution à l'étude des dermatoses d'origine arsenicale*. Mais comme dans les livres de toxicologie, les accidents cutanés survenant à la suite de doses minimales sont décrits alors qu'ils relèvent d'une façon indiscutable de l'intolérance. Les accidents cutanés, véritablement toxiques, sont : la mélanodermie, la kératose, le purpura et plus rarement l'œdème.

Mélanodermie.

La mélanose arsenicale est presque toujours consécutive à une intoxication médicamenteuse, lente, par doses répétées.

Sur 24 cas de Brouardel, 1 seul cas de taches pigmentaires est survenu à la suite d'une dose unique de poison et encore s'agit-il d'une femme qui, par erreur, avala une forte dose d'arsenic et présenta des taches pigmentaires et une kératodermie palmo-plantaire.

Des observations de Lescynsky, Hafter, Hutchinson, abondent citant des mélanoses à la suite d'absorption prolongée d'arsenic à doses thérapeutiques. Schlesinger signale, en 1895, une pigmentation généralisée, à la suite d'ingestion prolongée de liqueur de Fowler.

Richardière a vu, chez un malade de 19 ans, anémique, se développer une pigmentation généralisée,

à la suite de l'absorption de D gouttes de liqueur de Fowler.

Dupoux, dans sa thèse, en 1900 (*Accidents de la médication arsenicale interne*), donne de la mélanose arsenicale la description suivante : « Sur un fond brun rosé se trouve disséminées çà et là, irrégulièrement, des taches foncées, franchement brunes, rappelant assez exactement la teinte du chocolat. Ces taches de dimensions différentes, varient entre la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'un petit pois ».

Cette mélanodermie se constate surtout sur les parties couvertes, de préférence aux points où il y a frottement. Schlesinger a vu un homme dont la pigmentation généralisée, laissait indemne les extrémités. Même après cessation de toute médication arsenicale, la mélanose est longue à disparaître.

Kératose.

Elle est, comme la mélanodermie, une lésion de l'intoxication arsenicale chronique et elle ne se produit que tardivement. Elle s'observe presque exclusivement à la paume des mains et à la plante des pieds.

Hardaway a observé un épaissement considérable de l'épiderme, des faces palmaires et plantaires, chez un jeune homme de 28 ans qui a pris, tous les jours, pendant quatre ans, V gouttes de liqueur de Fowler.

A. Mathieu, 1894, signale qu'un homme, ayant pris

pendant 20 ans, 3 à 4 centigrammes d'arséniate de soude par jour, a présenté de la kératose et des accidents névro-pathiques.

Cette hyper-kératose se présente, soit sous de petites masses écailleuses isolées, soit de masses plus ou moins épaisses et comme le signale Brouardel, les durillons déjà existants prennent un volume considérable.

Il faut insister sur cette localisation palmo-plantaire et Thorel et Vinzent ont raison d'en faire un signe primordial de l'intoxication chronique par l'arsenic.

Cependant, des observations de Bordet signalent l'extension possible des plaques cornées au niveau des espaces interdigitaux, au niveau des articulations de la cheville et des poignets. Quant à la desquamation, elle se fait par larges plaques ; la plante des pieds et le creux de la main deviennent rouges et secs, sans production cornée.

Troubles des phanères.

On trouve dans la littérature médicale des cas multiples d'alopécie post-arsenicale.

Fournier rapporte le cas d'un malade, ayant perdu sa barbe, ses cheveux, à la suite d'un traitement de quatre mois, sans arrêt, par le cacodylate de soude.

Rash, également, voit survenir, à la suite d'un traitement arsenical prolongé, une chute des cils, sourcils, des poils de l'aisselle et du pubis.

Les ongles deviennent soit durs, épais et se recour-

bent en griffes, soit au contraire, ils s'amincissent et deviennent cassants.

Hémorragies et purpuras toxiques.

On crut d'abord que l'hydrogène-arsenié se forme dans l'organisme par suite de transformation de l'arsenic et qu'il agissait en détruisant les globules rouges. Aujourd'hui, on sait qu'il n'en est rien et que les arsenobenzènes ont une action anticoagulante. Dans les cas d'intoxication, des hémorragies de tout ordre ont été signalées : hémoptysies, hématoméses et purpuras. Il s'agit dans ces cas de purpuras graves avec temps de saignement prolongé, à évolution fatale et bien différents des purpuras par intolérance que nous avons déjà décrits.

Accidents nerveux.

Nous ne décrivons qu'un seul accident : la paralysie arsenicale.

Connue déjà depuis Ambroise Paré, ce n'est que vers la moitié du xix^e siècle que Leroy, Imbert, Goubeyre, attirèrent particulièrement l'attention sur ces accidents de l'intoxication arsenicale. Cette paralysie arsenicale est rarement brusque, le plus souvent c'est un accident tardif.

Un petit malade de Comby, atteint de chorée, absorbe en onze jours, sous forme de liqueur de Boudin, 23 cgr. d'acide arsenieux ; c'est quarante-six jours

après la cessation du traitement qu'apparurent des fourmillements et la paralysie des membres inférieurs. Les membres inférieurs sont la localisation de prédilection de la paralysie arsenicale atteignant d'ailleurs en premier les extenseurs des orteils. L'atteinte des membres supérieurs est plus rare. Par contre, il s'agit presque toujours, à quelques exceptions près, d'une paralysie bilatérale. Cette polynévrite arsenicale se traduit en clinique, au début, par un affaiblissement musculaire, manifeste surtout pendant l'ascension des escaliers. Mais les troubles moteurs se caractérisent par les troubles de la marche, le malade steppe. Cette paralysie motrice est plus ou moins accentuée ; parfois le pied est tombant et flasque, le malade peut l'agiter en jambes de polichinelle. Cette paralysie atteint donc avant tout les extenseurs et les muscles de la loge antéro-externe de la jambe. L'atrophie n'est pas constante, mais il est des cas où elle fut très marquée. Les réflexes sont abolis (rotuliens et achilléens) et cette abolition persiste même après l'amélioration de la paralysie. Une étude électrique peut fournir des renseignements précieux sur les muscles atteints.

Les troubles trophiques se traduisent par un épaissement de la peau ; ils peuvent s'accroître avec rétraction alors que le malade n'est plus soumis à l'intoxication arsenicale. Mais d'une façon générale, la paralysie arsenicale a tendance à évoluer favorablement.

* * *

Telles sont les manifestations de l'intoxication arsenicale médicamenteuse. L'arsenic, dans tous ces cas, est un poison tel que nous l'avons défini au début de notre travail. Cependant des réserves méritent d'être faites, l'arsenic, comme tout autre toxique, peut être à l'origine d'accidents d'intolérance : comment peut-on expliquer autrement certains accidents tels que les érythèmes et autres manifestations que nous avons étudiées au chapitre des Accidents Communs de la Chimiothérapie et qui surviennent par exemple après deux gouttes de liqueur de Fowler (observation de Brouardel) ?

Dans ces cas, l'arsenic joue le rôle de réactogène.

Un problème intéressant, que nous ne pouvons qu'ébaucher, c'est l'accoutumance à l'arsenic.

En absorbant des doses progressives, les arsenicophages de l'Autriche-Hongrie arrivent à ingérer des doses toxiques sans incident. Tschudi, qui étudie particulièrement la question raconte l'histoire d'un sujet qui absorbe 700 gr. en 5 ans, en prenant journellement 15 à 20 centigrammes. L'accoutumance devient telle que l'arsenicophage ne saurait s'en passer sans ressentir de graves malaises et même en mourir. Cependant, l'accoutumance est souvent confondue avec la désensibilisation, alors qu'il s'agit là de deux notions distinctes.

« L'accoutumance permet à un sujet de supporter

progressivement des doses de poison dangereuses pour un organisme non préparé. Elle réalise un équilibre nouveau qui peut être détruit par la suppression brusque du poison ». Tandis que « la désensibilisation vise, par voies diverses, à éviter les manifestations morbides de l'hypersensibilité organique ou intolérance » Tzanck.

L'étude que nous venons de faire de l'intoxication arsenicale met en valeur la notion suivante : dans les accidents des arsénobenzènes, l'arsenic est rarement en jeu.

Nous ne reviendrons pas sur la question de doses, sur le rôle du terrain. Mieux que tout autre produit, peut-être parce qu'il est très employé et que ses manifestations sont bien étudiées, le novar donne des accidents d'intolérance, tels que nous les avons décrits, depuis la crise nitritoïde jusqu'aux accidents cutanés et viscéraux. Il joue dans tous ces cas le rôle d'un réactogène spécialisé. En effet, alors que le sérum donne surtout de l'urticaire, des douleurs articulaires, des paralysies, le novar donne des érythèmes, du purpura et des érythrodermies.

Et encore toutes les manifestations d'intolérance peuvent être réalisées par le novar, et nombreux sont les autres produits qui peuvent donner les mêmes accidents.

Mais, de même que l'arsenic donne des accidents d'intoxication et des accidents d'intolérance, les arsénobenzènes peuvent déterminer des accidents toxiques. Ils sont rares, mais on peut les voir survenir après

des doses prolongées, et on reconnaîtra alors la marque de l'intoxication arsenicale.

Accidents toxiques des arsénobenzènes.

Ainsi, après avoir étudié l'intoxication arsenicale, l'étude des accidents proprement toxiques des arsénobenzène est simplifiée ; ils sont réalisés dans les cas de séries trop prolongées et atteignant des doses élevées ; les accidents que l'on voit alors survenir ne sont autres que des manifestations de l'intoxication arsenicale.

José May a particulièrement insisté sur les accidents survenant après plusieurs injections de novar. Les accidents cutanés qui se produisent sont : de la mélanodermie, de la kératose, du purpura.

Les observations relatées concernent un malade ayant eu deux séries d'injections sans repos ; à la suite de la troisième série apparaît la mélanodermie démontrant que le novar, quand on l'emploie à doses prolongées, donne bien des symptômes d'intoxication arsenicale.

La kératodermie novarsenobenzolique décrite dans un cas, ressemble en tous points à la kératodermie arsenicale. Hyper-kératose localisée à la face palmaire sur les bords, et cette nappe d'épiderme est semée de nodules cornés (de couleur blanche ou brune), enchassés, faisant même quelquefois une notable saillie.

Par ailleurs, des cas d'hémorragies graves, avec purpura, ont été signalés. Ces hémorragies ressemblent aux hémorragies de l'intoxication arsenicale.

Au point de vue viscéral, l'ictère survenant tardivement est actuellement considéré, par la plupart des auteurs, comme un ictère toxique ictère grave, tel le cas de Golay qui cite un cas mortel d'ictère arsénobenzolique tardif. Il s'agit d'une femme ayant reçu, à doses prolongées, du novar ; elle meurt d'ictère grave et, à l'autopsie, l'on constate des hémorragies et une atrophie jaune, aiguë du foie. L'ictère arsénobenzolique tardif est donc bien un ictère hépatique toxique. Quant aux accidents nerveux, nous ne retiendrons que la possibilité d'une polynévrite toxique, tel le cas de paralysie survenant chez un médecin syphilitique, ayant fait un usage prolongé et à doses élevées de novar intraveineux.

Au point de vue expérimental et physiologique, nous ne retiendrons que l'action du novar sur le sang et la tension artérielle.

Sur le sang, on a cherché l'explication des accidents brusques.

1^o Action précipitante des arsénobenzols sur le sang. Pomaret, dans sa thèse 1920, montre qu'un précipité se forme dans le sérum, toutes les fois qu'on y ajoute *in vitro* de l'arsénobenzol, mais en milieu acide.

Et Fleig, comme Pomaret, attribue cette réaction précipitante, des arsénobenzols, à leur action phénolique ; le phénol étant capable de précipiter la matière protéique (le réactif d'Esbach contient du trinitriphénol).

Mais ces combinaisons d'ordre chimique que formeraient le salvarsan et les matières protéiques ne peuvent expliquer la crise nitritoïde.

2° Ce qui est indiscutable, au point de vue expérimental, c'est l'action anticoagulante des arsénobenzols.

Fleig constata le premier que les animaux morts par intoxication par le salvarsan avait un sang incoagulable.

En 1920, les travaux de Tzanck et Flandin confirment ces faits. Il se produit, suivant la dose injectée, un retard de la coagulation ou une incoagulabilité complète.

3° Quant à l'action sur la pression artérielle, le salvarsan par voie intraveineuse détermine une hypotension d'une façon passagère, par suite de la vaso-dilatation du système vasculaire.

Le novar présente une toxicité très faible, vérifiée sur le lapin. Il faut, pour être toxique, une dose égale à 0 gr. 13 au moins par kilo. Pour un homme de 60 kilos, il faudrait atteindre 7 gr. 80 en une fois. On a pensé que le novar pouvait devenir toxique par accumulation des doses injectées, l'arsenic ne s'éliminant pas immédiatement et les injections répétées entravant son élimination.

A doses toxiques chez tous les animaux, on peut constater des hémorragies cérébrales et on trouve de l'arsenic dans le cerveau.

Lorsqu'on veut tirer une conclusion des expériences qui ont été faites sur l'animal, avec les arsénobenzols

et essayer d'expliquer les troubles que peut présenter l'être humain, on s'aperçoit que le lien, entre les deux groupes, fait défaut.

Ceci n'est pas pour nous étonner puisque les accidents réellement toxiques, dépendant uniquement du produit, sont l'exception et l'on peut dire avec Leredde que « l'arsénobenzène n'est pas toxique aux doses thérapeutiques ».

Néanmoins, de toutes les communications faites à l'Académie de Médecine en 1927, concernant la médication anti-syphilitique, il résulte qu'il est nécessaire de faire un contrôle chimique et physiologique de la toxicité des arsénobenzènes.

Les impuretés de nature colloïdale peuvent être en cause, mais on n'admet plus les modifications chimiques des arsénobenzènes. Rappelons qu'Ehrlich croyait que l'oxyde de hydroxyaminophenylarsenic ou arsenoxyde, produit de réduction incomplète, était la principale cause des accidents. Et le 606, augmentait 20 fois de toxicité, toutes les fois qu'en s'oxydant à l'air, il se transformait en arsenoxyde.

Le Medical Research Committee prouva que ce corps n'est nullement à incriminer ; il détermine d'ailleurs de l'hypertension alors que la crise nitritoïde est hypotensive.

De pareilles critiques furent faites lorsqu'Ehrlich et Berthelm invoquèrent la présence du soufre dans les préparations du salvarsan.

CHAPITRE VI

Considérations générales.

C'est à dessein que nous avons jusqu'à présent, employé une distinction schématique. Il n'est pas toujours aussi facile de reconnaître en clinique la nature précise d'un accident qui apparaît au cours d'un traitement chimiothérapique.

Un accident peut être attribué à plusieurs causes, de même qu'un aspect morphologique identique peut être réalisé par plusieurs étiologies. Une néphrite aiguë peut être infectieuse, toxique ou anaphylactique. Et en dermatologie, une éruption peut avoir même aspect, que son origine soit infectieuse, d'intolérance ou dystrophique. Ainsi l'érythème en nappes peut être une infection : scarlatine, ou une intolérance : érythème scarlatiniforme médicamenteux, ou une dystrophie : érythème scarlatiniforme desquamatif et récidivant.

Et suivant l'expression de notre maître Tzanck, sous une même apparence, il faut rechercher une essence morbide différente.

L'érythrodermie est dans des cas indiscutables un accident d'intolérance.

Mais l'on peut invoquer une intoxication quand cet accident survient tardivement après des doses élevées, après un traitement prolongé et lorsqu'il s'accompagne de lésions rénales et hépatiques.

N'y a-t-il pas plutôt une association d'intoxication et d'intolérance ; expliquant ainsi qu'un érythrodermique fera plus tard, pour une dose minime du produit nocif, ou pour un tout autre produit, une nouvelle poussée érythrodermique.

Et si cette discussion est déjà épineuse pour les affections cutanées que nous pouvons étudier à loisir, et en suivant leur évolution, on conçoit toutes les controverses que peut soulever un accident viscéral, tel un ictère.

Quelles sont les pathogénies capables d'expliquer un ictère chimiothérapique ?

Il peut être infectieux (biotropisme direct ou indirect).

Il peut être toxique.

Il peut s'agir d'intolérance hépatique.

Et de même que pour l'érythrodermie, il nous semble qu'il peut exister des ictères à la fois d'intoxication et d'intolérance.

Nous revenons donc sur les deux lois émises par Dumarret, Lebœuf, Mollard et Pavie :

1^{re} Loi. — Un seul mécanisme ne peut expliquer tous les accidents ;

2^{re} Loi. — Un seul accident peut relever de plusieurs mécanismes.

L'intolérance, pas plus que le biotropisme et l'intoxication, ne peut à elle seule tout expliquer.

Mais il est indispensable de préciser l'importance de chacun de ces facteurs et c'est le rôle du terrain qui dans la majorité des cas est prépondérant.

INTÉRÊT MÉDICO-LÉGAL.

Un même agent toxique peut donner tantôt des accidents d'intoxication et tantôt des accidents d'intolérance. Nous avons développé la question pour l'arsenic.

Or, dans les traités de toxicologie, les accidents relatés comme consécutifs à des intoxications arsenicales comprennent ces deux sortes d'accidents, d'origine tout à fait différente. On conçoit l'importance, en médecine légale, de cette notion d'intolérance et la nécessité de lui donner sa valeur dans les traités de toxicologie.

Au cours de toute thérapeutique, il importe de savoir reconnaître les prodromes des véritables accidents. Ainsi au cours du novar, combien sont suggestifs les petits signes d'intolérance, état nauséux, vomissements, fièvre ; cette céphalée tenace qui doit faire arrêter le traitement car elle précède parfois l'apoplexie séreuse ; ce prurit et l'érythème qui doivent faire redouter l'apparition d'une érythrodermie, les signes sanguins, temps de saignement, coagulation, qui font prévoir les accidents hémorragiques, purpura, etc.

Dans de nombreux cas, une désensibilisation du sujet a pu être obtenue et le traitement continué sans incident.

L'hyposulfite de soude en particulier donne de bons résultats (observation de Mollard et Lebœuf déjà citée, leur malade intolérant à l'or supporte les injections d'allocrysine après injection d'hyposulfite de soude) ; et, depuis que Ravaut préconise l'emploi systématique de l'hyposulfite de soude pour faire dissoudre les arsénobenzènes, les accidents seraient plus rares. Voici pour les accidents d'intolérance.

Quand il s'agit d'accidents biotropiques, d'origine directe ou indirecte, il faut non seulement continuer le traitement, mais augmenter les doses ; il vaut mieux n'employer aucun traitement plutôt qu'agir avec des doses insuffisantes, ainsi que l'a montré Milian.

Les accidents toxiques, très rares d'ailleurs, tiennent certes parfois à l'impureté du produit qui nécessite un contrôle chimique et physiologique, mais lorsqu'ils surviennent il faut arrêter immédiatement le traitement et employer un traitement approprié.

ROLE DU TEMPÉRAMENT INDIVIDUEL DANS TOUS CES ACCIDENTS.

Dès le préambule, nous avons signalé l'analogie frappante entre les accidents de la chimiothérapie et les accidents que l'on voit survenir pour des substances non toxiques.

En effet, il n'y a aucune différence entre un produit

chimique (quelle que soit sa nature) employé à doses minimales et un aliment, si l'on considère les accidents qu'ils peuvent déterminer.

Les éruptions alimentaires : érythème, urticaire, œdème, existent au même titre, avec le même aspect clinique que les accidents que nous avons décrits pour les produits chimiques. L'aliment provoquant l'accident est également un réactogène. Les anciens connaissaient très bien ces manifestations et ils eurent par ailleurs grand mérite à rattacher différents syndromes, tellement disparates, à la diathèse neuro-arthritique : asthme, rhumatismes, urticaire, migraines, etc...

Survenant chez un même sujet, dans une même famille, les accidents sont différents pour une même cause, et un même accident peut être déterminé par des causes différentes. Dans cette diathèse on peut reconnaître trois facteurs : un facteur humoral, colloïdo-clasie de Vidal, indiscutable, mais rarement isolé avec toute sa netteté ; un facteur sympathique, enfin un facteur endocrinien. Mais tous s'associent.

Il s'agit là de manifestations cliniques qui ne dépendent que du terrain ; or leur analogie, avec les accidents de la chimiothérapie, est incontestable. Nous n'avons malheureusement aucun critère biologique fidèle pour affirmer une pareille ressemblance.

Les arguments cliniques sont là pour justifier notre classification et pour nous permettre d'incriminer comme responsable dans la genèse d'un grand nombre d'accidents de la chimiothérapie ; l'intolérance,

Conclusions.

1° Les accidents de la chimiothérapie sont très rarement toxiques. Les doses employées en clinique sont bien inférieures aux doses toxiques. Et les accidents surviennent aussi bien pour des petites doses que pour des doses élevées.

2° Les accidents d'intoxication, quand ils surviennent après des doses massives ou prolongées, ont un aspect clinique particulier : ils portent l'empreinte du produit employé et ils peuvent être reproduits sur l'animal.

3° La plupart des accidents de la chimiothérapie sont polymorphes, cutanés et viscéraux. Il existe une analogie frappante entre ces accidents. Un même aspect clinique peut être réalisé par les produits les plus divers et un même produit peut donner des accidents différents.

4° Sauf pour les accidents relevant du biotropisme (Milian) : (réactivation, réveil d'un microbisme direct latent), les manifestations de la chimiothérapie, dépendent du terrain.

5° La notion d'intolérance, telle que nous l'avons développée, les explique en grande partie. Le rôle du sujet est de beaucoup le plus important. Le produit chimique n'agit que comme agent provocateur.

6° Il importe, au point de vue pratique, de reconnaître la nature d'un accident, pour prendre une sanction thérapeutique.

7° Il est des cas difficiles à classer, dans lesquels les différents facteurs : intolérance, biotropisme, intoxication semblent jouer un rôle.

8° Les accidents de la chimiothérapie apportent peut-être des données positives, permettant de reprendre de façon plus précise la notion du tempérament des classiques. Ainsi que l'a indiqué M. le professeur Bezançon dans son discours d'ouverture du 22^e Congrès, nous retrouvons là une tendance de la médecine actuelle à abandonner des directives étiologiques pour des directives nosologiques ; c'était la notion que défendait déjà Claude Bernard quand il subordonnait le rôle du germe à celui du terrain.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu : le Président de la thèse,
LEMAITRE.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

Bibliographie

Babalian. — Crise nitritoïde après injection sous-cutanée de 2 cgr. de 914 (Paris Médical, 1922).

Balthazard. — Précis de Médecine légale. Ballière.

Bartet. — Urticaire après Novar (Ann. de Derm., 1919, p. 417).

Bezançon. — XXII^e Congrès de Médecine. Discours d'ouverture.

Boutelier. — Les Accidents cutanés des Arsénos. Thèse Paris, 1920.

— Dermite exfoliatrice légère survenue à la suite d'injections de 0 gr. 50 de Tréparsol cinq ans après une érythrodermie post-arséno-benzolique (Bulletin Soc. Fr. Derm. et Syph., mai 1927).

Brauer. — Zur Kenntniss der Salvarsan Dermatitis (Derm. Zeitsche, 1912, p. 800).

Brouardel. — Les intoxications.

Brouardel (G.). — Etude sur l'arsénicisme. Th. de Paris, 1917.

Bulliard. — Erythème scarlatiniforme récidivant consécutif à des injections de néosalvarsan (Ann. de Derm. et de Syph., 1913, p. 468).

- Codvelle et Sohier (R.)*. — Scarlatine biotropique après injections de sels d'or (Soc. Méd. des Hôp. Paris, 1^{er} juillet 1932).
- Coste (F.) Forestier et Bourderon*. — Accidents biotropiques dus à l'or (Soc. Méd. des Hôp., Paris, 1^{er} juil. 1932).
- Darier*. — Congrès de Copenhague, 1931. Eczéma.
— Mélanodermie (Pratique Dermatologique, t. 3).
— Précis de Dermatologie.
- Decrop*. — Accidents de la médication bismuthique, éruption scarlatiniforme après injection de Muthanol (Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph., 1924, p. 456).
- Dumaret, Lebeuf, Mollard et Pavie*. — Intoxication. Biotropisme. Intolérance au cours des accidents de la Chrysothérapie (Jour. de Méd. et Chir. pratique, 25 avril 1932).
- Ehrlich*. — Pro und Contra Salvarsan (Wien Med. Woch., 1911).
- Emery*. — Nouvelle Contribution à l'étude clinique des Accidents du Salvarsan (La Clinique, août 1914).
- Ernotte*. — Stomatite Arsenicale (Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., Paris, 1924, p. 522).
- Flandin et Tzanck*. — Soc. Biologie, 1920, t. 54, p. 117; t. 55, p. 852 et 983.
- Fleig*. — La toxicité du Salvarsan, 1914.
- Fouquet et Machtou*. — Manifestations cutanées au cours du traitement du Bismuth seul ou associé au Mercure (Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syph., Paris, 1925, pp. 289-293).

- Cas d'intolérance au cours de traitements par le cyanure d'hydragyre intraveineux (Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syph., Paris, 1925, p. 285-289).
- Garnier.* — Les Erythèmes des Arsénobenzènes. Thèse Paris, 1929.
- Gley.* — Le contrôle physiologique des Arsénobenzènes (Bull. de l'Ac. de Méd., 24 mai 1927).
- Golay.* — A propos d'un cas mortel d'ictère arsénobenzolique tardif, déc. 1922.
- Gonin.* — Réactions d'intolérance aux Arsénobenzènes. Crises nitritoïdes (Ann. de Derm. et Syph., 1923).
- Gougerot.* — Traitement de la Syphilis en clientèle.
- Pathogénie et traitement des accidents de l'arsénothérapie (Revue générale de Clinique et thérapeutique, Paris, 1925).
- Gron.* — Melanodermie nach Salvarsanfatdermatitis (Munch Med. Woch., mars 192).
- Hudelo et Rabut.* — Erythrodermie arsenicale avec œdèmes consécutifs à l'emploi de Sulfar (Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 1920).
- Hudelo, Simon et Richon.* — Stomatite bismuthique avec érythrodermie cutanée (Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., Paris, 1924).
- Jausion, Pecker et Medioni.* — Les accidents de l'Acridinothérapie (Bull. Soc. Méd. des Hôp. Paris, 6 mars 1931).
- Jeanselme, Schulmann et Popoff.* — Pigmentation et Kératodermie d'origine arsenicale (Ann. Derm. et Syph., 1926, p. 321).

Kohen (Ignace). — Les néphrites anaphylactiques.
Thèse Paris, 1931.

Lacapère et Lépinay. — Eruption urticarienne localisée
à la suite d'injections d'arsénobenzènes (Bull.
Soc. Fr. Derm. et Syph., mars 1923, p. 149).

Lassueur. — Erythrodermie et ictère après injection
d'acétylsarsan (Revue médicale de la Suisse Ro-
mane, 1925, p. 801).

Launoy. — C. R. Biologie, 1920, t. 84, p. 118.

Le Bourris. — Un cas de stomatite à la suite d'injec-
tions intraveineuses de Gonacrine (Revue de
Stomatologie, n° 10, 10 oct. 1926, p. 593).

Leredde. — Les accidents de Salvarsan. Mécanisme et
prophylaxie (Journal du Praticien, 1914, p. 481).

Léri, Berthélemy et Weissmann-Netter. — Kératoder-
mie arsénicale due au 914 (Bull. Soc. Fr. Derm.
et Syph., 1924, p.).

Lévi (L.). — Accidents de l'arsénobenzol et instabilité
thyroïdienne (Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris,
8 oct. 1920).

Lévi, Justin, Lafond. — Troubles endocriniens et crises
nitritoïdes (Ann. Derm., fév. 1923).

Lévi-Franckel. — Sur une crise nitritoïde apparue après
une injection de soufre-mercure colloïdal (Bull.
Soc. Fr. Derm. et Syph., Paris, 1919).

Margeron. — Etude des variations leucocytaires et héma-
tologiques au cours d'une érythrodermie (Rev.
Fr. Derm. et Syph., 1925, p. 341).

Marceron et Imbert. — Un cas d'érythème morbilli-
forme observé au cours d'un traitement par

injections intraveineuses de jaune d'acridine
(Soc. Fr. Derm. et Syph., 10 nov. 1927, p. 766).

Martineau. — Sur un nouveau cas de Zona survenu
après un traitement bismuthique (Bull. Soc. Fr.
Derm. et Syph. Paris, 1926, p. 637).

Massia et Gate. — Les accidents cutanés des Arsénoben-
zols (Journal de Méd. de Lyon, 5 oct. 1920).

May (J.). — Hyperkératose confluyente généralisée par
l'usage du Salvarsan (Ann. de Derm. et Syph.,
janv. 1925).

— Ictères tardifs au cours de traitement des syphi-
litiques par le bismuth (Ann. Derm. et Syph.,
Paris, 1924).

Meillère. — Contrôle des médicaments anti-syphilitiques
en usage au point de vue pharmacologique et
clinique (Bull. de l'Acad. de Méd., 24 mai 1927).

Merklen et Wolff (P.). — Choc arsenobenzolique avec
avortement consécutif (Bull. Soc. Fr. Derm. et
Syph., Paris, 1925).

Milhit et Fouquet. — La néphrite anaphylactique (Gaz.
Méd. France, 15 sept. 1932, n° 17).

Milian. — Arsenobenzol, Erythème et Rubéole (Paris,
Méd., 1917).

— L'érythème scarlatiniforme de l'arsenobenzol
est fonction d'infection (Ann. Mal. Ven., 1920,
p. 535).

— Les érythèmes arsenicaux du neuvième jour
(Rev. Méd., 1920, p. 222).

— Les éruptions morbilliformes biotropiques sont
des rougeoles (Rev. Fr. de Derm. et Syph., n° 12,
1926, p. 633).

— Le Biotropisme.

Milian et Lafourcade. — Erythèmes du neuvième jour provoqué par le Tréparsol « per os » (Bull. St Fr. Derm. et Syph., Paris, 1925, p. 358).

Moriez (A.). — Crise nitritoïde à détermination utéro-placentaire occasionnée par un traitement arsenical à dose faible par la voie buccale (Progrès Médical, Paris, 1925).

Noël. — Urticaire localisé après Novar (Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 1924, p. 520).

Nicolas et Massia. — Contribution à l'étude des arsenobenzolides (Ann. Derm. et Syph., 1921, n° 4, p. 145).

Nussbaum. — Erythem scarlatiniforme Nach Salvarsin-toxication (Deutsche Med. Woch., Leipzig, 1918).

Pomaret. — Considération biochimique sur les arsénothérapies de la Syphilis. Thèse Paris, 1920.

Ravaut. — Syphilis. Paludisme. Amibiase.

— Sur un type spécial d'accidents cutanés et nerveux survenant brusquement de trois à cinq jours après la deuxième injection de 606; leur rapport avec l'anaphylaxie (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1911, p. 365).

Ravaut et Weissenbach. — Phénomène d'intolérance rappelant le choc anaphylactique observés chez un malade ayant reçu une injection d'arsenobenzol (Gaz. des Hôp., 14 février 1911).

Savigny. — Les accidents cutanés au cours des traitements arsénico-bismuthiques. Thèse Paris, 1929.

Sée (Pierre). — Les phénomènes d'intolérance à la Quinine (Gazette des Hôpitaux, 17 juin 1931).

Sicard et Roger. — Intoxication arsénicale chronique après arsénobenzothérapie veineuse intensive (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, p. 181-186).

Simon. — Les crises nitritoïdes consécutives aux injections bismuthiques (Bull. Méd. Paris, 1924, p. 1059 à 1063).

Sutton. — Œdème localisé dans la région lombaire consécutif à l'emploi de Salvarsan (Journal of Am. Medical Ass., 1911, p. 344).

Thibierge et Mercier. — Erythèmes pigmentés fixes après arsénobenzol comme après antipyrine (Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., avril 1919).

Thorel et Vinzent. — A propos d'une intoxication collective par l'arsenic (Ann. de Derm. et Syph., t. 3, juillet 1932).

Tridon. — Traitement des érythrodermies arsénicales par l'hyposulfite de soude. Thèse Paris, 1927.

Tzanck. — Immunité. Biophylaxie. Intolérance. Masson, 1932.

— Accident de la Chimiothérapie (Revue Le Sang, n° 8, 1932).

— Accidents des Arsénobenzols (Bull. de l'Ac. de Méd., 24 mai 1927).

— Choc passif chez le cobaye par injection intracardiaque de sérum d'intolérant d'arsénobenzène (C. R. Soc. Biologie, 1923, p. 839).

— Réactogènes et Poisons (Bull. Soc. Méd. des Hôp., 12 fév. 1932).

Tzanck et Dreyfus. — Purpura endothélio-plasmatique (Presse Méd., 1932).

Vercllino. — Eritrodermia salvasanica guerita, eritrodermia mercuriale seguita di morte en un stesso paziente (Giornale It. Derm. et Syph., 1925, p. 364).

Virga (Ernesto). — 6 Erythèmes pigmentés fixes par la phénolphtaléine (Il dermosiphilographo, 7° an., mars 1932).

Watanabe et Fugitani. — Ann. Jap. de dermat. et Urologie. Cité par Dermat., Woch., 1912, p. 1706.

Wolff. — Contribution au traitement de la Syphilis par le Néo Salvarsan (Munch Med. Woch., 1912, p. 1706).

